

Aus der Medizinischen Universitätsklinik

Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

und der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

ZUR FRAGE ADAPTIVER AKTIVITÄTSÄNDERUNGEN
VON ENZYMEN VERSCHIEDENER
STOFFWECHSELBEREICHE IN DER ZIRRHOTISCHEN
RATTENLEBER DURCH ANLEGEN EINER
PORTO-CAVALEN ANASTOMOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

HEINZ-EDI MIDDELER

aus Kalkar

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik

Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

und der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

ZUR FRAGE ADAPTIVER AKTIVITÄTSÄNDERUNGEN
VON ENZYMEN VERSCHIEDENER
STOFFWECHSELBEREICHE IN DER ZIRRHOTISCHEN
RATTENLEBER DURCH ANLEGEN EINER
PORTO-CAVALEN ANASTOMOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

HEINZ-EDI MIDDELER

aus Kalkar

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität in Marburg am 26. 9. 1975.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

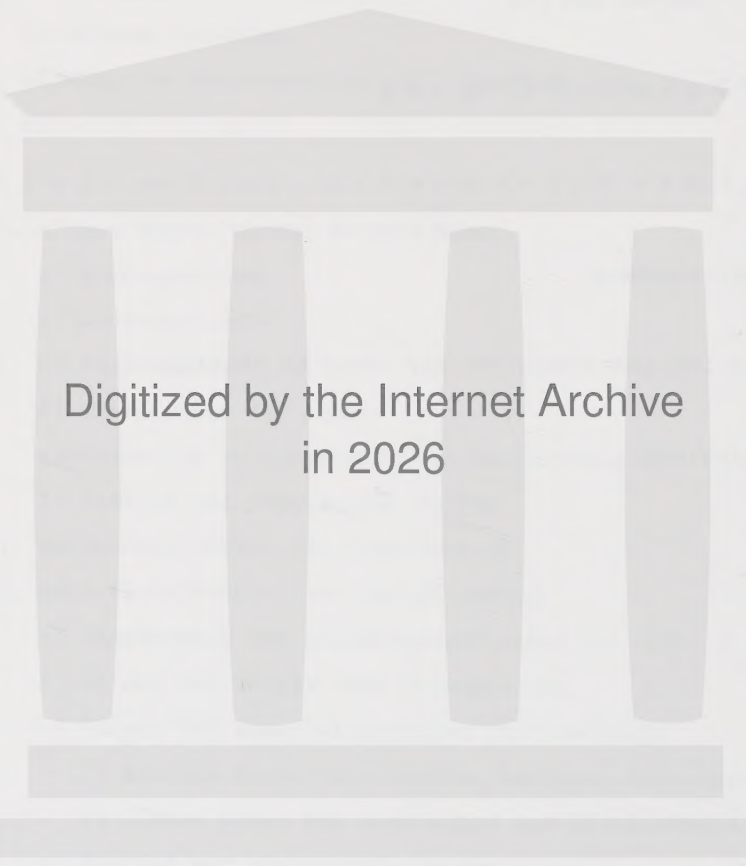
Dekan:	Prof. Dr. med. H.Oepen
Referent:	Prof. Dr. med. Ch. Bode
Coreferent:	Dr. med. habil. O. Zelder

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
A. E i n l e i t u n g	1
Im Text verwendete Abkürzungen	6
B. M a t e r i a l u n d M e t h o d i k	8
I. Tiermaterial und Versuchsansätze	8
II. Operation und Nachbehandlung	9
III. Histologische Untersuchungen	11
IV. Aufarbeitung des Lebergewebes	12
1. Homogenatherstellung	12
2. Mikrosomenpräparation	13
V. Proteinbestimmung	13
VI. Enzymteste	14
VII. Statistik	17
C. E r g e b n i s s e	18
I. Effekt der TAA-Behandlung	18
a) Überlebensrate	18
b) Kalorienaufnahme	18
c) Körpergewicht	19
d) Lebergewicht	20
e) Quotient: Lebergewicht zu 1000g Körpergewicht	20
f) Mikrosomengehalt der Gesamtleber	20
g) Histologische Befunde	20
h) Proteingehalt der Leber	21
i) Enzymaktivitäten	21
II. Effekt des Seit-zu-Seit-Shunts	22
a) Überlebensrate	22
b) Kalorienaufnahme nach der Operation	22

c) Körpergewicht	23
d) Lebergewicht	23
e) Quotient: Lebergewicht zu 1000g Körpergewicht	24
f) Mikrosomengehalt der Gesamtleber	24
g) Histologie	24
h) Proteingehalt der Leber	24
i) Enzymaktivitäten	25
III. Wirkung von Phenobarbital nach TAA-Schädigung u. PCA	25
a) - i)	
D. Diskussion	28
I. Effekt einer PCA bei Normaltieren	28
a) Körpergewicht	28
b) Lebergewicht	29
c) Histologie	30
d) Hämodynamik der Leber	30
e) Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels	31
f) Einfluß auf mikrosomale Enzyme	32
II. End-zu-Seit-Shunt bei TAA-Zirrhose	33
III. Seit-zu-Seit-Shunt bei Leberzirrhose	33
a) Hämodynamik der zirrhotischen Leber bei PCA	33
b) Effekt auf Körper- und Lebergewicht	35
c) Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels	37
1) Alleine durch TAA-Zirrhose bedingte Änderungen	37
2) Effekt einer PCA zusätzlich zur TAA-Zirrhose	38
d) Einfluß auf mikrosomale Enzyme	39
1) Alleine durch TAA-Zirrhose bedingte Änderungen	39
2) Effekt einer PCA bei TAA-Zirrhose	40

IV. Wirkung von Phenobarbital auf die Leber	41
a) Wirkung von Pb bei normalen Tieren	41
b) Effekt von Pb bei gesunden Ratten mit PCA	43
c) Wirkung von Pb auf die zirrhotische Leber bei Ratten mit PCA	44
E. Zusammenfassung	46
F. Literaturverzeichnis	48
Tabellenanhang	63
Histologische Diagnosen der Leber im einzelnen	69
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung

I. Klinische Gesichtspunkte der porto-cavalen Anastomose

Die Lebercirrhose steht heute in der westlichen Welt an 4. bis 6. Stelle der Todesursachen im Erwachsenenalter (EISENBURG 30). Ein häufiger Grund hierfür ist das Verbluten aus Ösophagusvarizen. Im Jahre 1969 starben in der Bundesrepublik Deutschland 14865 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose (EISENBURG 29). Bei 50% der Ösophagusvarizenträger kommt es zur Blutung (EISENBURG 29) und beim ersten Mal sterben mehr als die Hälfte dieser Leberzirrhotiker (BECKER 6). Nach einer einmal aufgetretenen Varizenblutung muß mit 90%iger Sicherheit mit einem Rezidiv gerechnet werden, das meist innerhalb der folgenden 3 Monate auftritt (EISENBURG 29). Daher wird versucht, das Leben von Patienten mit portaler Hypertension durch eine Shuntoperation zu verlängern: Einem Menschen legte LENOIR als erster (zit. 92) im Jahre 1901 eine von dem russischen Chirurgen ECK (28) entwickelte und nach diesem benannte Fistel an. Erst nach 1945 kamen Anastomoseoperationen beim Menschen zu breiterer Anwendung: WHIPPLE et al.(104) 1945, LINTON et al.(74) 1948, BLAKEMORE et al.(11) 1948 und ROUSSELOT (zit. 92) 1949 legten bei einer größeren Zahl von Patienten eine Anastomose an.

Beim generalisierten Pfortaderhochdruck und besonders bei Ösophagusvarizenblutungen hat sich die direkte porto-cavale Anastomose durchgesetzt (UNGEHEUER 99). Dabei liegt nach

MARTINI (76) und CHILD (21) die mittelbare und unmittelbare Letalität um so höher, je schlechter die Leberfunktion ist. Kriterien des Operationsrisikos werden von HAMELMANN (46) zusammengestellt. Es besteht zwar kein Zweifel, daß erneute Ösophagusvarizenblutungen durch Anlegen einer porto-cavalen Anastomose verhindert werden, aber aus den bisher vorliegenden kontrollierten klinischen Studien ergibt sich bisher noch kein Beweis für eine therapeutische Wirksamkeit in Hinblick auf eine Verbesserung der Überlebenschancen des Leberzirrhotikers nach Ösophagusvarizenblutung (CONN 24). AUVERT et al. (4) geben bei 205 Patienten mit portaler Atresie eine Gesamtletalität von 21% an. Bei EISENBURG (29) beträgt die Operationsmortalität beim Anlegen einer porto-cavalen Anastomose 7 bis 15%. ESSER (32) berichtet, sie sei bei strenger Auswahl seiner Patienten auf 8% gesunken und die postoperative Leberfunktionsbeeinträchtigung habe sich nach 4 Wochen weitgehend gebessert. Bei HOURIGAN et al. (53) sterben in der frühen postoperativen Phase 12,5% der Patienten und die 5-Jahres-Überlebensrate betrage 65%. Trotz der breiten klinischen Anwendung der Shuntoperationen ist die Kenntnis der hierdurch hervorgerufenen Änderungen im Stoffwechsel bisher unvollständig. Im Vordergrund tierexperimenteller und klinischer Forschungen standen bisher Untersuchungen der Pathogenese der porto-cavalen Enzephalopathie bzw. des exogenen Komas. LELBACH (72) stellte eine Übersicht über die Ansammlung toxischer Zwischenprodukte im Blut und Liquor als Folge der Umleitung des Portalblutes zusammen.

II. Tierexperimentelle Untersuchungen

Eingehendere Untersuchungen zu Fragen der Stoffwechseländerungen durch das Anlegen einer PCA sind klinisch zum Teil nicht möglich. Hierzu müssen behelfsweise an Tieren Experimente durchgeführt werden.

Das Problem der Shunt-Operation wurde tierexperimentell unter verschiedenen Gesichtspunkten angegangen. Im Vordergrund standen bisher Untersuchungen zur Ausarbeitung neuer Operationsverfahren mit dem Ziel einer möglichst günstigen Restdurchblutung der Leber bei ausreichender Druckentlastung: Im Anfang wurde mit Hunden experimentiert. Diesen legten FRANKE (36) und JERUSALEM(55) porto-cavale Seit-zu-Seit-Anastomosen an. In der weiteren Entwicklung konnten 1948 WHIPPLE et al. (104) bei Hunden mit End-zu-Seit-Shunt über 8 Jahre volle Gesundheit beobachten. 1950 stellten LARGE et al. (69, 70) eine Abhängigkeit zwischen der Operationsmortalität und der Zeitdauer der Pfortaderabklemmung während der Anastomosierung fest. Für die systematische Untersuchung von Stoffwechseländerungen sind relativ große Serien operierter Tiere erforderlich. Hierzu boten sich porto-cavale Shunt-Operationen bei Klein-Versuchstieren an. So legten erstmals 1961 bei der gesunden Ratte LEE et al. (71) mit Erfolg eine PCA an. REICHEL et al.(85) und STRIPP et al.(97) beschreiben modifizierte Techniken. Zahlreiche Arbeiten belegen die Brauchbarkeit dieses tierexperimentellen Modells für die PCA (2, 9, 10, 18, 19, 20, 25, 27, 33, 34, 49, 50, 59, 68, 73, 77, 78, 82, 85 und 97).

Bei Tieren , die nach der PCA gestorben sind, beschreiben BISMUT et al.(9,10), HENZEL et al.(49), LEE et al. (71) und ZELDER et al.(107) folgende histologische Veränderungen der vorner gesunden Leber: Degeneration von Leberzellen, Zellatrophien, vereinzelte pyknotische und vakuolisierte Zellkerne und verschieden große Nekrosenerde. Die Hämodynamische Auswirkung einer PCA beobachteten BEKOE et al.(7), JAMES et al.(54), LOISANCE et al.(74b) und TUTASSAURA et al.(100); (siehe in Kapitel D I d!). Den Effekt einer PCA auf die Enzyme der tierischen Leber, welche vorher gesund war, zeigen die Arbeiten von BEKOE et al.(7), BODE et al.(13), RUBIN et al.(90) und ZELDER et al.(108); (siehe in Kapitel D I e und f !)

III. Fragestellung der eigenen Arbeit

Wie oben angeführt, liegen verschiedene Untersuchungen über die Wirkung einer PCA auf die gesunde Rattenleber vor. HEER et al.(48), BEKOE et al.(7) und KREUZER et al.(64,65) beschreiben die Hämodynamik der cirrhotischen Hundeleber: Nach Anlegen einer PCA war die Durchblutung der kranken Leber deutlich vermindert. Dieses ließ eine Beeinflussung der Enzymausstattung vermuten, obwohl die an Hunden gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres auf die cirrhotische Rattenleber übertragbar sind. Die Hämodynamik der letzteren ist noch nicht untersucht worden. Auch ist der Einfluß einer TAA-Cirrhose auf verschiedene Enzyme der Rattenleber bekannt (HOLZ-SŁOMCZYK 52). Im Anschluß an diese Arbeit

und die von ZELDER et al.(108) sollte nun der Einfluß einer PCA auf die zirrhotische Rattenleber untersucht werden, zumal hierzu noch keine Veröffentlichungen vorlagen. Es wurden Enzyme der Glykolyse, des Pentose-P-Shunts, des Zitratcyklus, der Fettsäureoxydation und des alpha-Glycerophosphatcyklus sowie 4 mikrosomale Enzyme gemessen. Eine Reduktion der Auswahl der gemessenen Enzyme bedeutet für mehrere Reaktionsketten des energieliefernden Stoffwechsels nach BÜCHER (16) keinen Informationsverlust, denn durch den Nachweis proportionskonstanter Enzym-Gruppen ist eine Beschränkung auf die Messung jeweils einer dieser proportionskonstanten Fermente zur Charakterisierung der gesamten Gruppe möglich. Ein besonderer Wert wurde auf eine vergleichbare Kalorienzufuhr der operierten und nicht operierten Ratten gelegt, um einen Hungereffekt auf die Aktivitäten der Enzyme zu vermeiden, wie er von BODE et al. (12b) beschrieben wird. Wie wichtig eine vergleichbare Kalorienzufuhr bei Phenobarbital-Behandlung ist, zeigt GREIM (42). Das Anlegen einer PCA beeinflußt die Induktion mikrosomaler Enzyme durch Pb in der gesamten Rattenleber (BODE et al. 13, und VASSANELLI et al. 101) . Es wurde deshalb zusätzlich die Wirkung des Phenobarbitals bei Ratten mit TAA-Zirrhose und Zustand nach Anlegen einer PCA untersucht.

Im Text verwendete Abkürzungen

AAH	= Acet-Anilid-Hydroxylase
ADH	= Alkohol-Dehydrogenase
ADP	= Adenosin-Diphosphat
ALD	= Aldolase
ATP	= Adenosin-Triphosphat
CcR	= Cytochrom-C-Reduktase
CE	= Condensing Enzyme
CoA	= Coenzym A
DAP	= Dihydroxyacetonphosphat
EDTA	= Äthylen-diamin-tetraessigsäure
ES-Shunt	= End-zu-Seit-Shunt
F-1, 6BP	= Fructose-1, 6-Diphosphat
F-6-P	= Fructose-6-Phosphat
F-6-PK	= Fructose-6-Phosphat-Kinase
GADH	= Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase
G-6-P	= Glucose-6-Phosphatase
GDH	= Glycerin-1-Phosphat-Dehydrogenase
G-6-PDH	= Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GLCK	= Glycerin-1-Phosphat-Oxydase
GSH	= reduziertes Glutathion
HK	= Hexokinase
HOADH	= α -Hydroxy-Acyl-Dehydrogenase
I-IDH	= Isocitrat-Dehydrogenase, NAD-abhängig
T-IDH	= Isocitrat-Dehydrogenase, NADH-abhängig
Kcal	= Kilokalorie
KG	= Körpergewicht
α -KG	= α -Ketoglutarat

LDH	= Lactat-Dehydrogenase
MDH	= Malat-Dehydrogenase
n	= Anzahl der Tiere
NAD	= Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid
NADP	= Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
Pb	= Phenobarbital (Luminal ^R)
PCA	= portokavale Anastomose
PEP	= Phosphoenolpyruvat
PGK	= Phosphoglycerat-Kinase
PK	= Pyruvat-Kinase
3-PGS	= 3-Phosphoglycerat
SS-Shunt	= Seit-zu-Seit-Shunt
TAA	= Thioacetamid
TCA	= Trichloressigsäure
TIM	= Triosephosphat-Isomerase
TRAP	= Triäthanolaminhydrochlorid-Puffer
TRIS	= Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer
U	= 1 internationale Enzymeinheit = μ Mol Substratumsatz/ min. bei 25°C

B. Material und Methodik

I. Tiermaterial und Versuchsansätze

Das Untersuchungsgut bestand aus 92 männlichen Ratten vom Stamm SIV 50 (Fa. Ivanovas, Kisslegg/ Allgäu) mit einem Anfangsgewicht von 200 bis 300 g. Die Tiere wurden in folgende Versuchsserien eingeteilt:

Serie 1 (40 Ratten)

Serie 2 (52 Ratten)

In beiden Serien überlebte nur ein Teil der Tiere bis zum Zeitpunkt der PCA-Operation. Von den operierten verstarben noch einige, so daß die Zahl der Tiere, die zur Messung der Enzymaktivitäten zur Verfügung standen pro Gruppe zwischen 5 und 9 schwankte. Im einzelnen wurden folgende Gruppen aufgestellt:

Serie 1:

Gruppe 1A TAA-Zirrhose und PCA (7 Tiere)

Gruppe 1B TAA-Zirrhose und Scheinoperation (6 Tiere)

Gruppe 1C Beschränkung des Futters auf die Menge, welche
die Ratten unter TAA-Behandlung (1A und 1B)
fraßen (8 hypokalorische Kontrolltiere)

Gruppe 1D TAA-Zirrhose + PCA, dann Pb-Injektionen (9 Tiere)

Serie 2 :

Gruppe 2A TAA-Zirrhose und PCA (9 Ratten)

Gruppe 2B TAA-Zirrhose (5 Ratten)

Während der TAA-Behandlung erhielten die Tiere als Nahrung "Altromin R" (Alleindiät für Ratten , Spezialfutterwerk Altrogge, Lage/Lippe) und Leitungswasser ad libitum.

Zwecks Erzeugung einer Lebercirrhose erhielten die Ratten 1A, 1B und 1D 130 Tage, die Tiere 2A und 2B 160 Tage lang eine 30 mg%-ige TAA-Lösung als Trinkwasser, dessen Menge unbegrenzt war (98). Jedes Tier der Serien 1A, 1B und 1D nahm durchschnittlich pro Tag 5,46 mg TAA auf, während die Ratten 2A und 2B nur 4,34 mg TAA pro Tag tranken. In der gesamten Behandlungsperiode (130 bis 160 Tage) erhielten alle Ratten durchschnittlich die gleiche Menge TAA (675 mg pro Tier). 48 Stunden vor der Operation wurde TAA abgesetzt, um Effekte einer akuten Intoxikation zu vermeiden. Die Kontrolltiere 1C erhielten bis zur 10. Woche Futter ad libitum. Anschließend wurde ihre Kalorienaufnahme auf das Maß beschränkt, welches sich mittlerweile für die TAA-behandelten Ratten als Durchschnittswert ergeben hatte. Das Trinkwasser war weiterhin unbegrenzt.

II. Operation und Nachbehandlung

Für die Op. .
Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert.] wurde eine
binokulare Kopflupe von ZEISS verwendet. Das Abdomen wurde
durch einen Mittelschnitt eröffnet und der gesamte Darm
nach links geschlagen. Zuerst wurde die Vena cava stumpf
und scharf freipräpariert, anschließend die Vena porta
mobilisiert. Die Vena coronaria ventriculi wurde ligiert
und durchtrennt. Dann wurde die Vena cava mit einer Spe-
zialklemme in der halben Zirkumferenz zwischen rechter

und linker Vena renalis abgeklemmt und dort latero-ventral eine etwa 3mm lange Längsincision angelegt. Nach doppelter passagärer Unterbindung der Vena porta mit vorher eingeweichten Cat-Fäden wurde auch dort eine 3 mm lange Längsincision latero-ventral angelegt und dann beide Pole durch armierte Haltefäden 8:0 Suprylon (Pfrimmer) vereinigt und anschließend durch eine fortlaufende Naht zu einem Seit-zu-Seit-Saunt vernäht. Zuerst dauerte die Abklemmung der Pfortader etwa 20 Minuten, sie konnte später auf 15 bis 16 Minuten verkürzt werden. Kurz nach Operationsende wachten die Tiere aus der Narkose auf. Eventueller Blutverlust wurde durch intravenöse Injektion von 1 - 3 ml Gelatine-Plasmaersatzmittel (Haemaccel) ausgeglichen. Propylaktisch wurden an den 3 ersten postoperativen Tagen je 10 mg Cephalosporansäure (Cephalotin, Lilly) i. m. gespritzt. Die Scheinoperation wurde ebenfalls in Äther-Narkose durchgeführt. Nach einem Mittelschnitt wurden die Vena cava subhepatisch und die Vena porta mobilisiert; danach das Abdomen wieder verschlossen. Diese Tiere erhielten ebenfalls 3x 10 mg Cephalosporansäure. Da operierte Ratten zunächst weniger fraßen, mußte ein Hungereffekt durch zusätzliche flüssige Kalorienzufuhr vermindert werden. Die Ratten der Gruppen 1A, 1B, 1D und 2A erhielten während der 12 postoperativen Tage eine Nährlösung, die pro 1000 ml 300 Kcal

mittels in Wasser gelöster Glukose und 150 Kcal in Form von synthetischer L-Aminosäure-Infusionslösung (Aminomel Lx4 salva) enthielt. Außerdem waren in 100 ml dieser Trinkflüssigkeit, die den Tieren ad libitum angeboten wurde, folgende Vitamine: A 20000 I.E., B₁ 30 mg, B₂ 10 mg, B₆ 20 mg, B₁₂ 0,01 mg, D-Pantnenol 20 mg, Nicotinsäureamid 80 mg, C 300 mg, D₂ 800 I.E. und E 20 mg. (" xam " Multivitamine der Fa. M.Woelm, Eschwege).

Von den TAA-geschädigten Ratten erhielten 5 mit PCA und 4 scheinoperierte vom 4. bis 12. postoperativen Tag pro die 100mg pro Kg Körpergewicht Luminal[®] intra-peritoneal, (Gruppe 1D).

Die Funktion der Anastomosen wurde jeweils bei der Sektion überprüft.

III. Histologische Untersuchungen

Die jeweils hierzu aus der Mitte eines Leberlappens entnommene Biopsie wurde für 4 bis 6 Stunden in Carnoysche Lösung und anschließend in 98%igen Äthanol gegeben. Es erfolgte eine HE-Färbung.

IV.) Aufarbeitung des Lebergewebes

Vor der Tötung, die morgens zwischen 6 und 8 Uhr erfolgte, fasteten die Ratten 12 Stunden, damit der Glycogen-Gehalt der Leber vermindert wurde. Trinkwasser erhielten sie ad libidum. Die Ratten wurden nach Dislokation der Halswirbelsäule decapitiert und schnell entblutet. Nach Eröffnen der Bauchhöhle wurde die Leber schnell entnommen und auf einer vorgekühlten Schale gewogen. Anschließend wurde ein Mittelstreifen für histologische Untersuchungen herausgeschnitten. Ein weiteres Mittelstück und die restliche Leber wurden für biochemische Untersuchungen in zwei verschiedenen eiskühlten Puffern getrennt wiederholt gewogen.

1. Homogenatherstellung

a) Aus einem Mittelstück in Phosphatpuffer pH 7,2 (0,1 M KH_2PO_4 und K_2HPO_4 , 2mM EDTA) wurde mit einem Ultra-Turrax (Fa. Janke und Kunkel, Staufen i. Breisgau) 2 mal 20 sec. (bei $0^\circ C$) ein fünfprozentiges Homogenat zur Aktivitätsmessung der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels hergestellt. Dieses wurde 20 min. bei $0-4^\circ C$ mit $74\,000 \times g$ zentrifugiert (Spinco, präparative Ultra-Zentrifuge, Fa. Beckmann, 50er Rotor). Aus den abgetrennten Zelltrümmern wurde ein 5%iges Homogenat für die Bestimmung der GPOX gewonnen. Die Aktivitäten der übrigen Enzyme wurden im klaren Überstand gemessen.

b) Zur Bestimmung der Arginase wurde nach SCHIMKE (91) ein 1%iges Homogenat in aqua bidest. hergestellt.

2. Die Mikrosomenpräparation erfolgte nach KATZ und GILLETTE:
(57)

Die Leber wurde in der 4fachen Menge 1,15%iger eisgekühlter KCl in einem vorgekühlten Potter 2 mal 30 sec. homogenisiert (V2A-Stahlpotter nach Potter und Elvehjem als Sonderanfertigung der Werkstatt des Marburger biochemischen Institutes mit eingeschliffenem Teflonstempel der Fa. Braun Melsungen). Anschließend wurde die Kern- und Mitochondrienfraktion bei 9000 x g (Sorvall-Zentrifuge Typ RC-2) abzentrifugiert. Die Mikrosomen wurden aus dem mitochondrienfreien Überstand durch 60 min. langes Zentrifugieren bei 109 000 g (Spinco- UZ, Fa. Beckmann, 50er Rotor) gewonnen. Durch Wiegen wurde nun der Mikrosomengehalt der Gesamtleber errechnet.

V.) Proteinbestimmung

Der Gesamteiweißgehalt der Leber wurde in dem noch nicht zentrifugierten Homogenat III 1a, die löslichen Proteine in dessen klarem Überstand ermittelt. Dieses geschah nach der von WELCHSELBAUM angegebenen Methode(105), wobei der lipid-bedingte Trübungsfehler durch KCN-Zusatz erfaßt wurde (12). In der gleichen Weise erfolgte die Bestimmung des mikrosomalen Proteins in einer 1:20 verdünnten Mikrosomensuspension.

VI. Enzymteste

Die Aktivität der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels wurde bei 25° C mit dem automatisch registrierenden Eppendorf-Photometer (Fa. Netheler u. Hinz, Hamburg) gemessen. (Wellenlänge 366 nm, falls unten keine andere angegeben wird.)

HK (E C 2.7.1.1.) (95)

Prinzip:

Der Test geht aus von dem von Slein et al. angegebenen Verfahren: Das in der Mekreaktion gebildete Glucose-6-Phosphat wird zum Substrat der von der G-6-P DH katalysierten Indicatorreaktion.

Zusammensetzung des Testansatzes:

TRAP pH 7,6, TPN c= 20, ATP 100 mM, Glucose 50 mM, G-6-PDH

Die Meßreaktion wird durch Zugabe von Extrakt gestartet.

Gesamtvolumen des Testansatzes: 0,7 ml.

G-6-PDH (1.1.1.49) (63)

Modifiziert nach KORNBERG und HORECKER

Prinzip:

Glucose-6-Phosphat + $\text{TPN}^+ \longrightarrow$ 6-Phosphogluconolacton + $\text{TPNH} + \text{H}^+$

Zusammensetzung des Testansatzes:

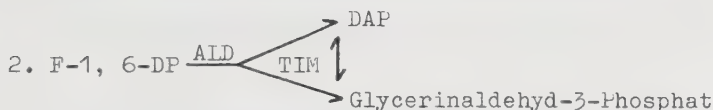
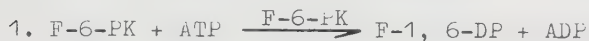
TRAP pH 7,6, 0,05 ml Überstand II 1a, TPN c= 20; Start erfolgt durch Zugabe von Glucose-6-Phosphat, 200 mM.

Gesamtvolumen des Testansatzes: 0,7 ml.

F-6-PK (2.7.1.11) (16)

Prinzip:

Die Aktivität der F-6-PK wird über drei Hilfsreaktionen (Aldolase-, TIM- und GDH-Schritt) getestet.



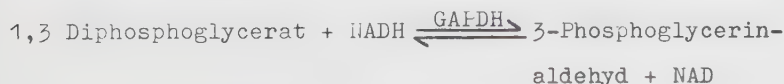
Zusammensetzung des Testansatzes:

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7,6, MgSO₄ 8mM, NADH 0,15 mM, ATP 1,5 mM, ALD 50 U/ml, GDH 60 U/ml, TIM 50 U/ml, 0,0 5 ml Überstand II 1a; gestartet wird durch Zugabe von F-6-PK, 1,6 mM. Gesamtvolumen des Testansatzes 0,7 ml.

GAPDH (1.2.1.12) (16)

Prinzip:

Die Aktivität der GAPDH wird über eine Hilfsreaktion gemessen (PGK-Schritt).



Zusammensetzung des Testansatzes:

TRAP 50 mM, EDTA 5mM, pH 7,6, MgSO₄ 330 mM, NADH 0,15 mM, ATP 1,5 mM, GSH 2,4mM , PGK 200 U/ml, 0,005 ml Überstand II 1a ; gestartet wird durch Zugabe von 3-PGS, 7 mM.

Ebenfalls nach Standardmethoden wurden folgende Aktivitätsbestimmungen ausgeführt:

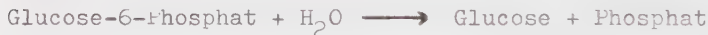
PK, EC 2.7.1.40 (80), ADH, EC 1.1.1.1 (75), CE, 4.1.3.7 (106), D-IDH, 1.1.1.42 (40), T-IDH, 1.1.1.42 (16), MDH, 1.1.1.37 (16), HOADH, 1.1.1.35 (106), Arginase, 3.5.3.1 (15, 91), GDH 1.1.1.8 (5) und GPOX, 1.1.2.1 (88).

Aktivitätsbestimmungen der mikrosomalen Enzyme

Glucose-6-Phosphatase (3.1.3.9)

Nach J: ASHMORE et al. (1)

Prinzip:



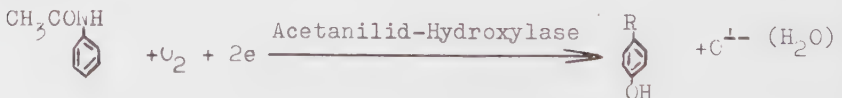
Die Geschwindigkeit der Reaktion wird an der zeitlichen Zunahme des anorganischen Phosphates gemessen.

Die Messungen erfolgten bei 700 nm im Spektralphotometer der Fa. Carl Zeiss. 0,5 μ Mol Phosphatstandard ergab durchschnittlich ein 4 E Std. von 0,365.

Acetanilid-Hydroxylase

Nach KRISCH (66)

Prinzip:



Folin-Reagenz (nach FOLIN-CIOCALTEU 35) entwickelt bei der Hydroxylierung von Acetanilid zu p-Hydroxyacetanilid durch Phenolreaktion eine Blaufärbung. Diese wurde bei 691 nm im Zeiss-Sektralphotometer gemessen. Zum Testansatz wurden 0,3 ml einer 1:2 verdünnten Mikrosomensuspension (hergestellt aus III 2) gegeben. 1 Mol p-Hydroxyacetanilid ergab ein ΔE_{691} von 0,299.

Cytochrom c-reduktasen

Nach KORANSKY et al. (62)

Zum Start der Reaktion wurden bei beiden Testen 0,05 ml einer 1: 4000 verdünnten Mikrosomensuspension (hergestellt aus III 2.) benutzt. Die Extinktionsänderungen wurden bei 546 nm im Eppendorf-Photometer registriert.

VII. Statistik

Die Mittelwerte $\pm$ SD (Progr. 151) und die statistische Signifikanz wurden mit dem Student-t-Test ermittelt. Es wurde ein Tischcomputer der Fa. Olivetti: Programm 2000 verwendet (26), wobei $p \leq 0,05$ signifikant sein soll.

C. E r g e b n i s s e

I. Effekt der TAA-Behandlung

a) Überlebensrate (s. Fig. 1)

Während von den TAA-behandelten Ratten der **Serie 1** 45% und der **Serie 2** 50% unter TAA-Einfluß starben, überlebten alle Tiere, die nicht mit TAA belastet wurden (1C) die Monate vor den Operationsterminen. In der Zeit der höchsten Absterberate (6. bis 12. Woche) hatten einige Ratten eine schwere Pneumonie.

b) Kalorienaufnahme

Von dem unbegrenzt angebotenen Futter fraßen die Ratten 1A, 1B und 1D während der TAA-Behandlung durchschnittlich täglich je 16,2 g (= 24 Kcal). Die TAA-frei aufgezogenen Tiere 1C fraßen mehr, so daß in ihren letzten 7 Lebenswochen ihr Futter auf 16,2g proTier pro Tag rationiert werden mußte, um die Wirkung der verminderten Kalorienaufnahme auf die Leberenzyme für alle Ratten gleichzuhalten. Die Tiere der Gruppe 2 hatten einen täglichen Futterverbrauch von durchschnittlich 21,8 g (= 31,7 Kcal) pro Tier.

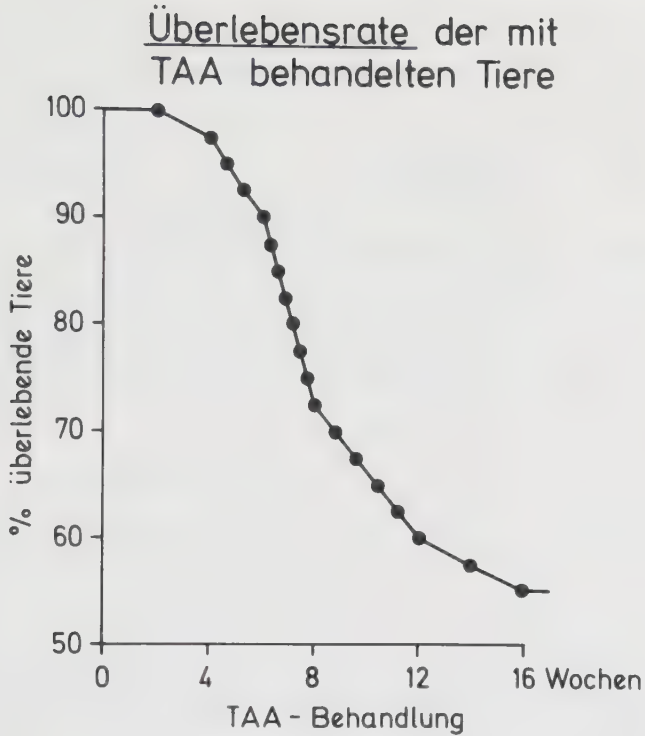


Fig. 1: Überlebensrate der mit TAA behandelten Tiere
(Gruppen: 1A, 1B, 1D, 2A und 2B) bei einer
durchschnittlichen Aufnahme von insgesamt 675
mg TAA pro Tier. Von 84 Ratten lebten nach 16
Wochen noch 46.

c) Körpergewicht (s. Fig. 2)

Unter TAA-Einfluß blieb das Gewicht der Ratten bis zur 7. Woche praktisch konstant und fiel während der folgenden 4 Wochen TAA-Behandlung noch unter den Ausgangswert ab. In diesem Zeitraum hatten einige Ratten eine schwere Pneumonie. Anschließend stieg das Körpergewicht innerhalb von 14 Tagen durchschnittlich wieder um 14% an. Ein erneuter Gewichtsabfall von circa 11% in 3 Wochen wurde in den restlichen 14 Tagen bis zu den Operationsterminen wieder aufgeholt. Während der 18 wöchigen TAA-Behandlung stieg das Gewicht durchschnittlich nur um 10% des Ausgangsgewichtes.

Das Körpergewicht der TAA-frei aufgezogenen Kontrolltiere 10 entwickelte sich deutlich anders: Mit zunehmendem Alter stieg ihr Gewicht kontinuierlich an, bis das Futter nach der 10. Woche rationiert wurde. Nun folgte ein allmählicher Gewichtsverlust in dem gleichen Maße, in dem diese Tiere vorher zugenommen hatten.

Obwohl in den letzten 7 Wochen alle Tiere der Serie 1 durchschnittlich die gleiche Kalorienzufuhr hatten, wogen die Kontrolltiere circa 19% mehr als die TAA-behandelten zum Operationstermin.

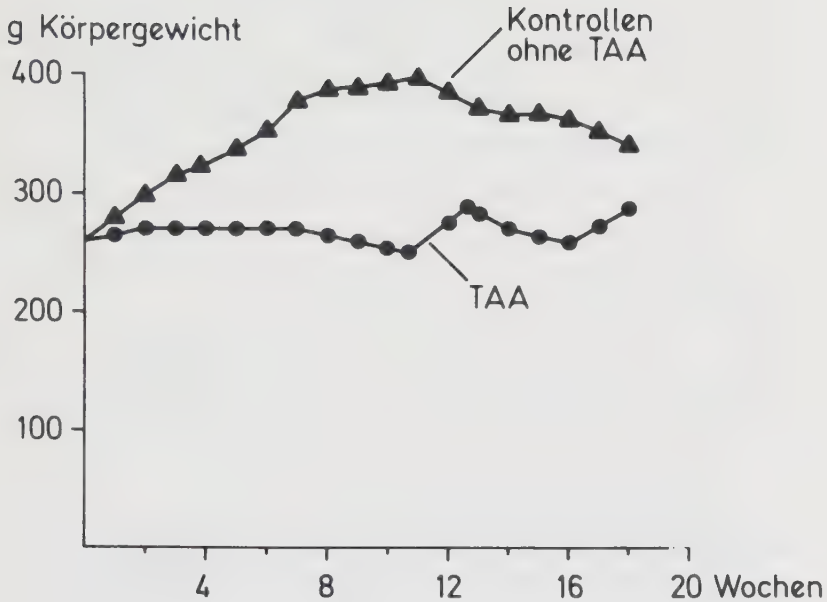


Fig. 2: Verlauf des Körpergewichtes während der TAA-Behandlung (Gruppe 1A, 1B und 1D) im Vergleich zu den ab 10. Woche hypokalorisch (d. h. :Beschränkung des Futters auf die Menge, welche die Ratten unter TAA-Behandlung fraßen) aber TAA-frei aufgezogenen Ratten der Gruppe 1C.

d) Lebergewicht

Entsprechend ihrem Körpergewicht war auch das Lebergewicht der TAA-geschädigten Ratten signifikant um durchschnittlich 30% niedriger als das der Normaltiere 1C. (s. Tab. I im Anhang)

e) Quotient: Lebergewicht zu 1000 g Körpergewicht

Eine sichere Veränderung dieses Quotienten durch TAA-Einfluß trat nicht auf.

f) Mikrosomengehalt der Gesamtleber

Das Mikrosomengewicht lag bei den TAA-behandelten Ratten (1A und 1B) signifikant ca. 40% niedriger als bei den Kontrollen 1C.

g) Histologische Befunde

Die TAA-Gaben über 4 -5 Monate bewirkten folgende Veränderungen in den Rattenlebern:

- Bei 14% kein cirrhotischer Umbau,
- bei 18% deutliche Fibrose, Zirrhose wahrscheinlich,
- bei 53% Cirrhotischer Umbau mit mäßiger Bindegewebsproliferation,
- bei 15% cirrhotischer Umbau mit starker Bindegewebsproliferation.

Einzelbefunde siehe im Anhang! S. 69f

h) Proteingehalt der Leber (s. Tab. V !)

Im Vergleich zu den Kontrolltieren (1C) war der Gesamtproteingehalt bei den TAA-geschädigten Ratten (1A und 1B) signifikant um ca. 6% erniedrigt. Die Lebern der Gruppen 1A, 1B und 1C enthielten alle ungefähr gleichviel lösliches Protein.

Der Proteingehalt der Mikrosomen war durch die TAA-Zufuhr signifikant um ca. 50% im Vergleich zu den Kontrolltieren 1C gestiegen.

i) Enzymaktivitäten (s. Tab. II, III, IV und VI!)

Der Vergleich zwischen den TAA-behandelten Ratten (1A und 1B) und den hypokalorischen Normaltieren (1C) zeigte einen deutlichen Aktivitätsanstieg aller gemessenen mikrosomalen Enzyme bei Leberschädigung: Die Geschwindigkeit der Acetanilid-Hydroxylierung pro Gramm Mikrosomen war unter TAA signifikant um das 2,3fache gestiegen. In der Gesamtleber hatte sie um ca 30% zugenommen. Die G-6-P war bei den Zirrhose-Gruppen ebenfalls zweifach höher als bei den Kontrollen. Die NADH-abhängige Reduktion von Cytochrom c war um 25% erhöht. Die NADPH-abhängige CcR war bei den TAA-behandelten Ratten ebenfalls um fast das Doppelte vermehrt.

Bei Leberzirrhose zeigten die Enzyme des energieliefernden Stoffwechsel keine statistisch zu sichernden Aktivitätsänderungen, während die Aktivitäten der 3 untersuchten Enzyme des Citronensäurecyklus um ca. 20% zunahmen (s. Tab. VI). Die G-6-P DH war ebenfalls um ca. 16% erhöht. Dagegen führte die TAA-Intoxikation zu einer 20prozentigen Verminderung der Umsatzgeschwindigkeit der HCOADH. In ähnlichem Maße sank die Aktivität der Arginase ab. Die GPOX stieg unter TAA fast um das Doppelte an.

II. Effekt des Seit-zu-Seit-Shunts

a) Überlebensrate

Von den 14 Ratten der Gruppe 2A starben 37% innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation. Die restlichen und alle Tiere der Gruppe 1A erholten sich gut von der Operation.

b) Kalorienaufnahme nach der Operation

Sie war durchschnittlich nur in den ersten 3 Tagen

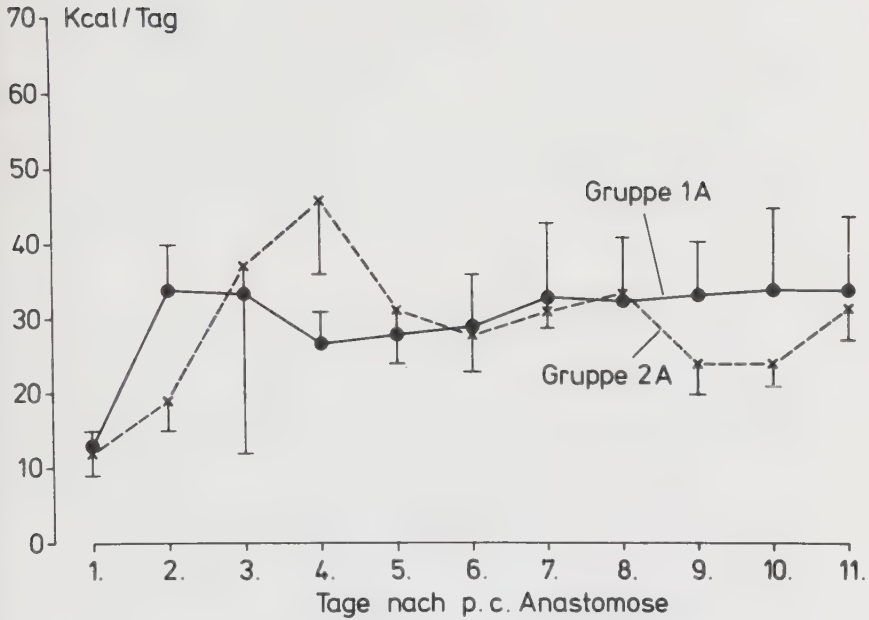


Fig. 3: Kalorienaufnahme der Ratten nach Anlegen einer SS-PCA über 11 postoperative Tage. (Gruppe 1A, n= 7 , alle Tiere überlebten; Gruppe 2A, von den 14 operierten Tieren lebten nach 11 Tagen noch 9).

nach Anlegen der PCA erniedrigt. Anschließend nahmen die Ratten 1A mehr Nahrung auf als zur Zeit ihrer TAA-Behandlung. Bei den Tieren der Gruppe 2 A folgte am vierten Tag einem steilen Anstieg der Nahrungsaufnahme ein ebenso schneller Abfall, der zu einer der präoperativen Ernährung vergleichbaren Kalorienaufnahme führte.

c) Körpergewicht (s. Tab. I!)

Die Tiere mit PCA (1A und 2A) verloren während der 12 postoperativen Tage durchschnittlich 2,5 bis 3% ihres präoperativen Körpergewichtes. Die Scheinoperierten Ratten 1B nahmen nur um 1,4% ab; sie nahmen aber auch in den 12 Tagen vor der Tötung täglich ca. 10% Kcal. mehr auf.

d) Lebergewicht

Bei 2 Tieren der Serie 1A war die Leber atrophiert, so daß sie bei der Tötung nur 4,6 g bzw. 2,9 g wog. Gleichzeitig war das Körpergewicht dieser beiden Ratten um 12,5% bzw um 23% gesunken. Das Lebergewicht der übrigen Tiere mit PCA (1A + 2A) entsprach dem der Scheinoperierten (1B) bzw. dem der nur TAA-geschädigten Vergleichstiere (2B).

e) Quotient: Lebergewicht zu 1000g Körpergewicht

Durch die Leberatrophie zweier Tiere der Serie 1A war dieses Verhältnis hier um 20% niedriger als bei der Vergleichsgruppe 1B. Bei den Serien 2A und 2B war dieser Quotient gleich.

f) Mirosomengehalt der Gesamtleber (s. Tab. III!)

Hier zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Ratten mit PCA (1A) und den scheinoperierten (1B).

g) Histologie

Diese Befunde zeigten keinen deutlichen Einfluß einer PCA auf das Bild der cirrhotischen Leber.

h) Proteingehalt der Leber (s. Tab V !)

Der Gesamteiweißgehalt pro g Leber war bei den cirrhotischen Ratten mit PCA (1A + 2A) nicht signifikant niedriger als bei den scheinoperierten (1B) bzw. nur TAA-geschädigten Vergleichstieren (2B). Aber der Gehalt an löslichem Eiweiß pro g Leber war bei den Ratten mit PCA (1A und 1B) im Verhältnis zu den Vergleichsgruppen(1B und 2B) signifikant etwas erhöht. Die Menge mikrosomales

Protein pro g Mikrosomen änderte sich durch die zusätzliche PCA kaum.

1) Enzymaktivitäten (s. Tab. II, III, IV und VI)

Die PCA bewirkte bei den TAA-behandelten Ratten keine signifikanten Aktivitätsänderungen der gemessenen mikrosomalen und löslichen Enzyme; nur war die GPOX bei Shunt-Ratten (1A und 2A) im Vergleich zu den scheinoperierten (1B) und nicht operierten Tieren (2B) ganz deutlich um 20 - 25% erniedrigt. Außerdem fiel ein signifikanter Aktivitätsanstieg der MDH beim Vergleich der Gruppe 1A zu 2A um knapp 20% nach PCA auf.

III. Wirkung von Phenobarbital nach TAA-Schädigung und PCA

a) Überlebensrate

Unter Phenobarbital starben 45% der Tiere, und zwar erst am 8. bis 11. postoperativen Tag.

b) Die Kalorienaufnahme

war unter Phenobarbitaleinwirkung gleich der vor der Operation.

c) Das Körpergewicht

nahm unter Luminal um 10% ab. (s. Tab. I)

d) Das Lebergewicht

lag bei den zusätzlich mit Phenobarbital behandelten Ratten 1D um ca. 30% höher als bei den vergleichbaren Tieren 1A oder 1B.

e) Der Quotient Lebergewicht zu 1000g Körpergewicht

differierte zwischen den Gruppen 1A und 1D ebenfalls deutlich um ca. 30% zugunsten 1D.

f) Der Mirosomengehalt pro Gesamtleber

stieg bei den phenobarbitalbelasteten Ratten (1D) signifikant um ca. 60% gegenüber vergleichbaren Tieren (1A) an. (s. Tab.II)

g) Das histologische Bild

änderte sich unter Phenobarbital nicht wesentlich.

h) Proteingehalt der Leber (s. Tab. V)

änderte sich nach Phenobarbital nicht.

i) Enzymaktivitäten (s. Tab. II, III, IV und VI)

Unter zusätzlichem Einfluß von Phenobarbital war die Geschwindigkeit der Acetanilid-Hydroxylierung in der Gesamtleber auf das Doppelte erhöht; pro Gramm Mikrosomen war sie um 30% gesteigert, (1D zu 1A und 1B). Die Aktivität der G-6-P war bei der Gruppe 1D um ca. 30% vermindert. Beide Cytochrom-c-Reduktasen waren um ca. 20% erhöht.

Nach der Pb-Behandlung waren auch die F-6-PK und G-6-PDH um etwa 35% erhöht. Dagegen wurden bei den 3 gemessenen Enzymen des Citratcyklus und bei der Arginase Aktivitätsverluste beobachtet. Die übrigen Enzyme ließen keine Beeinflussung durch Pb erkennen.

D D i s k u s s i o n

I. Effekt einer PCA bei Normaltieren

Bei Normaltieren wurde der Einfluß einer PCA auf die Morphologie und die Funktionsgrößen der Rattenleber bereits untersucht. Vor der Besprechung der in dieser Arbeit erhobenen Befunde zu der Frage, ob eine PCA auch bei Tieren mit TAA-Zirrhose zu adaptiven Aktivitätsänderungen von Enzymen bestimmter Stoffwechselbereiche führt, sollen die wichtigsten Effekte einer PCA, die bei gesunden Tieren beschrieben wurden, zusammenfassend erörtert werden:

a) Körpergewicht

Nach End-zu-Seit-Snunt beschreiben ZELDER et al. (107, 108) eine deutliche Gewichtsabnahme der Ratten gegenüber den Kontrollen. Dieses beobachteten ebenfalls LEE et al. (71), HENZEL et al. (49), KYU et al. (68), DORDAL et al. (27), ASSAL et al. (2), BISMUTH et al. (9), RUBIN et al. (90) und HESS et al. (51). Diese Autoren geben während der ersten beiden postoperativen Wochen einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 5

bis 20% an, der nach 180 Tagen noch nicht ausgeglichen ist (107). VASSANELLI's Ratten verlieren sogar 1/3 ihres Gewichtes (101). Dagegen sah HASLAD (77) bei standardisierter Ernährung der Tiere keine Gewichtsveränderung.

Während HENZEL et al. (49) beim Seit-zu-Seit-Shunt (SS-Shunt) einen Gewichtsverlust von ca. 3% verzeichneten, verloren bei Zelder et al. (107) die Ratten nach diesem Shunt von anfang an nicht an Gewicht sondern hatten nach 90 Tagen etwa 6 % und nach 180 Tagen sogar 15 % zugenommen. Dagegen beschreiben BISMUTH et al. (9, 10) auch nach Seit-zu-Seit-Shunt sehr starke Gewichtsverluste, so daß viele Tiere nach PCA an Kachexie gestorben seien. Einen Gewichtsanstieg, der in den ersten zehn postoperativen Tagen mehr als 15 % beträgt und nur um etwa 2 % geringer ist als bei den Scheinoperierten, beschreiben Reichel et al. (85) bei beiden Shunt-Formen.

b) Lebergewicht bei Normaltieren

Nach Anlegen eines End-zu-Seit-Shunts beschreiben DORDAL et al. (27), HENZEL et al. (49), HESS et al.

(51), LEE et al. (71) und KYU et al. (68) einen deutlichen Rückgang der Lebergewichte. Bei den Ratten von ZELDER et al. (108) war deren Lebergewicht am 12. Tage um 50% erniedrigt. Bei einem SS-Shunt fiel das Lebergewicht nicht wesentlich, (ZELDER et al. 107 , HENZEL et al. 49, REICHEL et al. 85).

c) histologie

ZELDER et al. (107), BISMUT et al. (9), HENZEL et al. (49), und LEE et al. (71) beschreiben bei Tieren, die nach der PCA gestorben sind, Degeneration von Leberzellen, Zellatrophien, vereinzelte pyknotische und vakuolisierte Zellkerne und verschieden große Nekroseherde in den Lebern. Aber alle überlebenden Ratten hatten keine Veränderungen des Leberparenchyms.

d) Hämodynamik der Leber

Unterschiede in der hämodynamischen Auswirkung werden für die divergenten Ergebnisse nach ES-Shunt einerseits und SS-Shunt andererseits angeschuldigt (ZELDER 109).

BEKOE et al. (7) entwickelten an Hunden ein Modell, bei dem die eine funktionelle Lebernähte mit einem SS-Shunt versehen wurde, während an der anderen die Verhältnisse einer ES-Anastomose entsprachen. Mittels vergleichender Druckmessung und Angiographie stellten sie bei dem SS-Shunt eine Umkehr des hepatischen Blutflusses aus der Leber in

die Vena porta fest. Gleichzeitig waren an dieser Leberhälfte histologisch nur minimale Veränderungen zu sehen, während das Gebiet, welches dem ES-Shunt entsprach, nerkförmige Nekrosen und andere pathologische Vorgänge aufwies. Ebenfalls zeigten Leberfunktionsteste für den mit einer SS-Anastomose versehenen Leberbezirk bedeutend günstigere Resultate. Ebenfalls an Hunden beobachteten TUTASSAURA et al. (100), daß durch einen ES-Shunt die Leberdurchblutung stark reduziert wurde, zumal der Zufluß durch die Arteria hepatica sofort abnahm und erst mehrere Tage nach Anlegen der ES-Anastomose wieder annähernd die alte Durchflußrate erreichte. An der Hundeleber beschreiben LOISANCE et al. (74b) nach Verschuß der Pfortader einen Anstieg des arteriellen Durchflusses um 50%. Eine subhepatische Venenligatur bewirkte beim SS-Shunt einen hepatofugalen Blutfluß. Über die Leberdurchblutung bei der Ratte liegen keine Untersuchungen vor. Somit sind wir auf diese an Hunden gewonnenen Erfahrungen angewiesen, wobei wir wissen, daß diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf die Ratte übertragen werden dürfen.

e) Effekt einer PCA auf die Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels der gesunden Rattenleber:

Hier liegen nur die Befunde von ZELDER et al. (108) vor: Nach ES-Shunt waren die Aktivitäten von Schlüsselenzymen

der Glykolyse (F-6-PK, GAPDH) und der G-6-PDH, dem Eingangsenzym in den Pentosephosphatcyclus, schon 12 Tage nach der Operation erhöht und stiegen weiter an, wie durch Aktivitätsbestimmungen am 24. Tage belegt wurde. Dagegen waren die untersuchten Enzyme des oxydativen Stoffwechsels unverändert oder erniedrigt (D-IDH, HOADH). Besonders wird auf die starke Aktivitätsabnahme der GPOX hingewiesen. Die Autoren führten dieses Verhalten auf die verminderte Blut- und somit Sauerstoffversorgung nach ES-Shunt zurück und deuten es als Adaptation an den anaeroben Stoffwechsel.

f) Einfluss auf mikrosomale Enzyme

BODE et al.(13) beobachteten bei Ratten nach ES-Anastomose nur eine minimale Aktivitätsänderung der Acetanilidhydroxylase (AAH) und der 4-en Steroidreduktase. Dagegen waren die Aktivitäten der Glucose-6-Phosphatase (G-6-P) und der NAD- bzw. NADP-abhängigen Cytochrom-c-Reduktase (CcR) auf weniger als 30% der Kontrollwerte vermindert.

Ähnliches beschreiben RUBIN et al.(90) für zwei andere mikrosomale Enzyme in der Rattenleber nach PCA. Weiterhin beobachteten sie, daß hierbei einige mikrosomale Enzyme auch gegensinnige Aktivitätsänderungen zeigen. Interessant sind Messungen des "Respiratory Control Index" in Leber-Mitochondrien (nach CHANCE et al. , zit. 7): BEKOE et al. (7) fanden nach SS-Shunt innerhalb weniger Stunden bis nach zehn Monaten in der Hundeleber einen deutlich besseren "Respiratory Control Index" als nach ES-Shunt.

II. End-zu-Seit-Shunt bei TAA-Cirrhose

Nach Anlegen eines ES-Shunts bei Ratten mit Lebercirrhose starben alle 8 Tiere. Da die Operationstechnik und Tierhaltung die selbe wie bei den Normalratten von ZELDER et al. (108) war und auch sonst kein Störfaktor bekannt ist, muß angenommen werden, daß Ratten mit Lebercirrhose das Anlegen einer ES-Anastomose nicht überleben können. Offenbar ist bei der zirrhotischen Rattenleber eine genügende Durchblutung dieses Organs durch die Arteria hepatica nicht mehr gewährleistet. Wie aus Kapitel D I) ersichtlich, wurden auch bei Normaltieren mit einem ES-Shunt ungünstigere Ergebnisse erzielt als durch eine SS-Anastomose.

III. Seit-zu-Seit-Shunt bei Lebercirrhose

a) Haemodynamik der cirrhotischen Leber bei FJA

HEER et al. (48) beschreiben am Hund folgende interessante Messungen: Während bei normalen Hunden der Blutfluß durch die Leber pro Minute 46,4 ccm pro Kg Körpergewicht betrug, war er nach ES-Shunt bzw. SS-Shunt auf 27,5 cc/kg/min und 19,6 cc/kg/min reduziert. Bei Hunden mit Lebercirrhose flossen in jeder Minute 42,8 cc Blut pro Kg Körpergewicht durch die kranke Leber. Dieser präoperative Wert fiel nach SS-Shunt auf 18,9 und nach ES-Anastomose auf 17,9 ab. Die weiteren angeführten Ergebnisse lassen sich, wenn man von diesen Blutvolumina ausgeht, kaum durch hämodynamisch günstigere Wirkung eines SS-Shunts erklären.

BEKOE et al. (7) ermittelten bei Hunden mit postsinusoidalem Block und portaler Hypertension mittels vergleichenden Druckmessungen, histologischen Untersuchungen, Leberfunktionstesten und Bestimmung des Atmungsindex als Kontrolle der Mitochondrienfunktion nach SS-Anastomose einen günstigeren Dekompressionseffekt als nach ES-Shunt. Ebenfalls weisen MULDER et al. darauf hin, daß bei venösem Verschuß innerhalb der Leber ein Seit-zu-Seit-Shunt die Durchblutung des Leberparenchyms im Bereich der Endstrombahn und somit den Leberstoffwechsel günstiger beeinflussen als ein ES-Shunt, (79). Auch von GALAMBOS (37) wird für einen prophylaktischen Shunt die SS-Anastomose vorgeschlagen. KREUZER et al. (64, 65) zeigten an Hunden mit Dimethylnitrosamin-Cirrhose, daß der totale Leberdurchfluß (Summe des Blutflusses durch die Vena porta und Arteria hepatica) hierbei gegenüber den gesunden Kontrollen um mehr als $\frac{1}{3}$ reduziert ist. Dabei wird auf die Bedeutung des venösen Zuflusses bei Lebercirrhose hingewiesen. Da WARREN et al. an Patienten mit Lebercirrhose festgestellt haben, daß es in der Pfortader zu einer Strömungsumkehr kommen kann und kein Blut aus dem Verdauungstrakt mehr durch die Leber fließen kann, empfehlen sie einen SS-Shunt, da nur diese Form unter diesen Umständen sowohl eine Dekompression des Splanchnicus-Gebietes als auch der Leberstrombahn ermöglicht. (102, 103)

Ebenfalls bei Patienten mit Lebercirrhose beschreiben PRICE et al. (83) für beide Shunt-Formen einen vermehrten

Blutfluß durch die Arteria hepatica, der jedoch beim ES-Shunt in Zusammenhang mit einem retrograden Flow in der Vena porta zweimal höher war. Jedoch wird betont, daß die funktionelle Kapazität der cirrhotischen Leber nicht immer mit den gemessenen Durchblutungsverhältnissen übereinstimmt, sondern von verschiedenen Faktoren abhängt und stärker variiert. CONN et al.(22, 23) führen die Tatsache, daß 5% ihrer Patienten mit PCA bei Lebercirrhose durchschnittlich 78 Monate nach der Operation verstarben, auf eine verminderte Durchblutung der Leber zurück. HENZEL et al.(49), BRITTON et al.(14) und MULDER et al.(79) stellten mittels Cineportographie und Bromsulphalein-Clearance bei Lebercirrhotikern fest, daß der Anteil des portalen Blutes am gesamten hepatischen Blutfluß schon vor Anlegen eines Shunts reduziert war und beobachteten sowohl nach ES- wie auch nach ES-Shunt eine Umleitung des gesamten portalen Blutes um die Leber. Natürlich sind diese an Menschen und Hunden gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres auf die cirrhotische Katzenleber zu übertragen, doch da keine hämodynamischen Untersuchungen an Katzen mit Lebercirrhose vorliegen, sollten diese Erfahrungen hier als Anhaltspunkte dienen.

b) Effekt auf das Körper- und Lebergewicht

Während der 12 postoperativen Tage war die Kalorienaufnahme der Tiere 1A und 1B um 1/3 gesteigert, was durch

zusätzliche Zufuhr kalorischer Getränke zu erklären ist. Bei den Ratten der Gruppe 2A blieb die Kalorienaufnahme nach dem Anlegen der PCA unverändert. Dennoch zeigten die operierten Tiere durchschnittlich einen Gewichtsverlust von 2,5% (1A) bis 3% (2A). Dieses kann nicht ausschließlich eine Wirkung des Shunts sein, da auch die Scheinoperierten (1B) ca. 1,4% an Gewicht verloren. Betrachtet man die Einzelwerte, so nahmen 50% der Ratten nach Anlegen des SS-Shunts an Gewicht zu, während die andere Hälfte jedoch in stärkerem Maße an Gewicht verlor. Interessanterweise nahm von den Scheinoperierten (1B) nur ein Tier zu, während die übrigen einen leichten Gewichtsabfall registrieren ließen. Eine Abhängigkeit vom Blutverlust während der Operation, der bei einigen Ratten verstärkt war, oder von der jeweiligen Qualität des Shunts ist nicht ersichtlich. Auch zeigte das einzige Tier, bei dem durch Anlegen der PCA die portale Blutstromverbindung zur Leber fast unterbrochen worden war, und somit diese PCA einem ES-Shunt praktisch gleichzusetzen ist, keinen Unterschied zu allen Durchschnittswerten, die beim SS-Shunt ermittelt wurden. Eventuell ist das unterschiedliche Gedeihen der Ratten durch differierende hormonelle Faktoren zu erklären (MASLAND 77). Daß das Körpergewicht nur um so wenig abnahm, ist wohl durch zusätzliche flüssige Ernährung nach der Operation zu erklären. Mit Ausnahme der Leberatrophie bei zwei Ratten (siehe C II d) trat durch den SS-Shunt kein wesentlicher Abfall des Lebergewichtes ein.

2) Effekt einer PCA zusätzlich zur TAA-Zirrhose.....

Bei den zirrhotischen Ratten bewirkte der SS-Shunt im Vergleich zu den ebenfalls zirrhotischen Kontrolltieren keine wesentlichen Aktivitätsänderungen der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels. Nach Anlegen einer PCA bei gesunden Ratten beobachteten ZELDER et al. (108) eine deutliche Aktivitätsabnahme der GPOX. Dieses Enzym aus dem alpha-Glycero-Phosphatzyklus ist am H-Ionentransport vom Cytoplasma zur Atmungskette durch die Mitochondrienmembran beteiligt (ZÜCHER^b 16). Das cytoplasmatische Enzym dieses Zyklus, die GDH, ist ein "Überfluenzym" mit etwa 10fach stärkerer Aktivität als die GPOX und zeigte deshalb keine Aktivitätsänderung. ZELDER (109) führt diese Aktivitätsabnahme des geschwindigkeitbegrenzenden Enzyms des alpha-Glycero-Phosphatzyklus auf die verminderte Leberdurchblutung nach PCA zurück. Wie Abb. 4 (S. 39) zeigt, war die Umsatzgeschwindigkeit der GPOX bei unseren zirrhotischen Ratten ohne PCA noch niedriger als bei normalen Ratten mit PCA. Dieses Beispiel weist darauf hin, daß im Verlauf der Zirrhoseentwicklung sich die Aktivitäten der Enzyme des oxydativen Stoffwechsels und der Glykolyse in der gleichen Richtung ändern (HOLZ-SLOMCZYK 52), wie es in der normalen Leber nach Anlegen einer PCA beobachtet wird (ZELDER 109); d. h.: Bei der zirrhotisch umgebauten Leber liegen offensichtlich die adaptiven Änderungen an die verminderte Durchblutung zumindestens teilweise bereits vor, die bei der gesunden Leber erst durch das Anlegen einer PCA erzeugt werden. Neben dieser Deutung ist der fehlende Effekt der PCA auf diese Enzyme bei den Zirrhosetieren u.U. auf eine vergleichsweise geringe hämodynamische Auswirkung der

SS-Anastomose zurückzuführen.

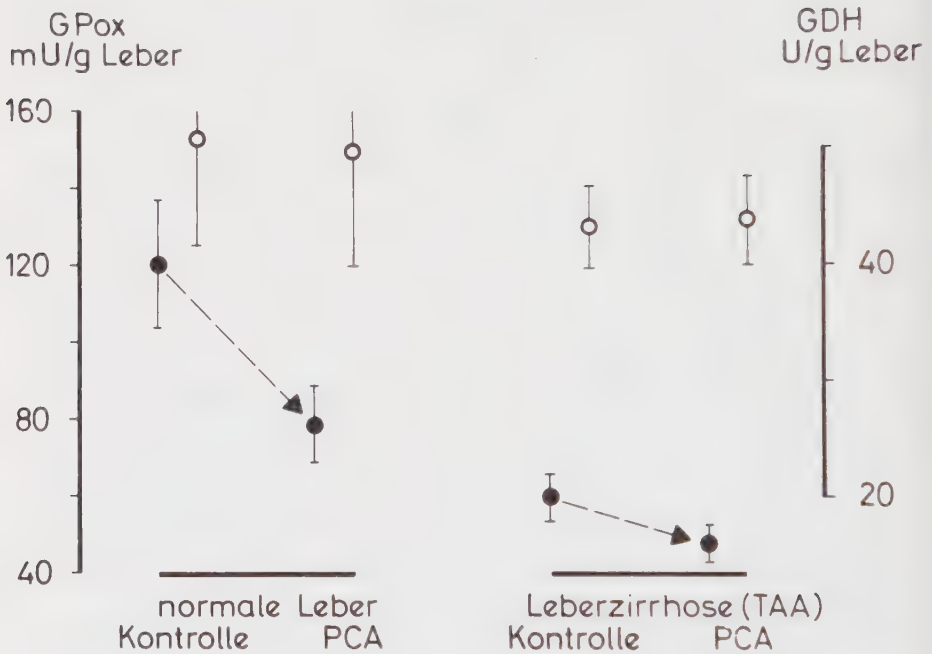


Abb. 4

Einfluß einer PCA auf die Aktivitäten der GPOX und GDH in der normalen und zirrhotischen Rattenleber. Normale Leber : ES-Shunt, Zirrhoseleber: SS-Shunt.

d) Einfluß auf mikrosomale Enzyme

1) Alleine durch die TAA-Zirrhose bedingte Änderungen

Im Vergleich zu den hypokalorischen Normaltieren (1C)

war die Umsatzgeschwindigkeit aller gemessenen mikrosomalen

Enzyme bei den TAA-behandelten Ratten (1A und 1B) deutlich erhöht. Dieses stimmt mit den morphologischen Beobachtungen von HOLZ-SLOMCZYK (52) und THOMES et al. (98) überein, daß sich nach TAA-Intoxikation in der Rattenleber glattes endoplasmatisches Retikulum vermehrt nachweisen läßt. Die Induktion von mikrosomalen Enzymen ist als Anpassung an die Fremdstoffzufuhr (TAA) zu deuten und erklärt eine Zunahme an mikrosomalem Protein, das teilweise aus diesen Enzymen besteht. Ein Effekt des zirrhotischen Umbaus selbst ist hier wenig wahrscheinlich.

2) Effekt einer PCA bei TAA-Cirrhose

BODE et al. (13) beobachteten bei gesunden Ratten nach ES-Shunt einen leichten Aktivitätsanstieg der AAH und der 4-en Steroidreduktase, während die Aktivitäten der G-6-P und der NAD- bzw. NADP-abhängigen CcR auf weniger als 30% der Kontrollwerte vermindert waren. Daß sich bei unseren Ratten die Aktivitäten der mikrosomalen Enzyme durch die PCA nicht veränderten, ist vielleicht durch den geringeren hämodynamischen Effekt der hier angelegten SS-Anastomose zu erklären.

D IV. Wirkung von Phenobarbital auf die Leber

a) Wirkung von Phenobarbital bei normalen Tieren

Eine Zunahme des Gewichtes der Rattenleber unter Pb beschreiben GIGON et al.(38), RUBIN et al.(90) und ZELDER et al.(108) und KATO et al.(58). Auch wurde ein Anstieg des mikrosomalen Proteins beobachtet (GIGON et al. 38 GREIM 41, KATO et al.58 , REMMER et al. 87, GREIM et al. 43 SEIFERT et al. 94). KATO et al.(58) weisen dabei besonders darauf hin, daß der Anstieg des Lebergewichtes, des mikrosomalen Proteins und mikrosomaler Cytochrome nach Pb-Behandlung jüngerer Ratten viel deutlicher ist als bei älteren. Für die NADPH-abhängigen Cytochrom-Reduktasen wird nach Pb in der Literatur bei allen Normaltieren ein Anstieg verzeichnet (KATO et al. 58 , KORANSKY et al. 62 KURIYAMA et al. 67 , GREIM et al. 43 , VASSANELLI et al.101 und ZELDER et al. 108). Dagegen berichten dieselben Autoren, daß durch die Pb-Behandlung die NADH-abhängigen Cytochrom-Reduktasen eine verringerte oder gleichbleibende (ERNSTER et al. 31 und ZELDER et al. 108) Umsatzrate zeigten. Wie stark die Aktivitäten der Enzyme von der Pb-Dosis und Behandlungszeit abhängen, zeigen die folgenden Befunde von ERNSTER et al.(31): Bei einer Pb-Dosis von 100 mg/ Kg/ Tag konnte nach der 5. Gabe das mit der NADPH-abhängigen CcR zusammenhängende arzneimittel-abbauende System nicht mehr stärker aktiviert werden. Diese Autoren

postulieren, bei dieser starken Pb-Anreicherung in ihren Ratten habe sich ein Repressor dieses fremdstoffabbauenden Systems gebildet. ($\frac{2}{3}$ dieser Dosis erreichten nach 5 Injektionen nur ca. einen halb so großen Aktivitätsanstieg.)

Ähnliches zeigen KORANSKY et al. (62) für die NADH-abhängige CcR: Sie erhielten nur nach den ersten 4 Pb-Gaben von 100 mg/ Kg / Tag jeweils eine leicht verminderte Aktivität. Pb bewirkte bei den normalen Ratten von ERNSTER et al. (31) keine Steigerung der G-6-Phosphatase-Aktivität. Hier beobachteten BODE et al. (13) einen Anstieg, während die Aktivität der AAd unbeeinflusst blieb. Letzteres beschreiben auch KORANSKY et al. (62). GILLETTE (39) stellte bei der Anilinhydroxylase eine Enzyminduktion durch Pb fest. Weiterhin stellten GREIM et al. (44) bei Pb-behandelten Ratten innerhalb von 3 bis 4 Tagen einen Anstieg des Cytochrom P-450 von 33 auf 74 nmol/ g Leber fest, der nun trotz weiterer Pb-Gaben sistierte. Nach dieser Zeit nehmen die Autoren die Einstellung eines Gleichgewichtszustandes an, bei dem die Häm-Synthese gesteigert und der Abbau entsprechend der gesteigerten Synthese erhöht ist. In der Induktionsphase paßt sich, nach dieser Deutung, der Häm-Abbau erst allmählich der gesteigerten Synthese an und das relative Überwiegen der Synthese führt zur Vermehrung der mikrosomalen Häm- und Cytochrome. In seiner anschließenden Arbeit konnte GREIM (42) diesen Befund dahingehend erweitern, daß bei einer besonders intensiven Vermehrung von Cytochrom P-450, wie sie bei hungernden mit Pb behandelten Ratten gefunden worden ist, der Cytochrom P-450-Spiegel einerseits

durch die gesteigerte Synthese, andererseits durch eine Hemmung des Abbaus eröffnet wird. Da bei hungernden Ratten der Pb-Spiegel im Blut nicht höher anstieg als bei gefütterten und mit der gleichen Menge Pb behandelten Ratten, kann das Auftreten einer Cytochrom P-450-Abbauhemmung, die den besonders deutlichen Aktivitätsanstieg des Cytochrom P-450 bei hungernden, Pb-behandelten Ratten erklären soll, nicht alleine auf eine hohe Pb-Konzentration zurückgeführt werden. Vielmehr muß die Abbauhemmung in einem engen Zusammenhang mit dem Hungerzustand der Tiere stehen. Als Ursache für den Kombinationseffekt des Hungers mit dem Pb wird die grundlegende Umstellung des Stoffwechsels im Hungerzustand angeschuldigt, bei dem die Fettsäure- und Proteinsynthese zugunsten einer gesteigerten Glucoseneubildung eingeschränkt wird (AURAPARA 3, NEWSHOLME et al. 81, ROSEN et al. 89, START et al. 96).

b) Effekt von Pb bei gesunden Ratten mit PCA

VASSANELLI et al. (101) beobachteten bei Ratten nach ES-Shunt eine Aktivitätsabnahme der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme um ca. 70%. Trotz dieser nach Anlegen einer PCA erniedrigten Werte konnte nach Injektion von Pb (80 mg Pb pro Kg KG, 48 Stunden vor dem Töten) ein Aktivitätsanstieg der Enzyme des endoplasmatischen Reticulums beobachtet werden: Gegenüber den scheinoperierten Kontrollen (ohne Pb) stieg die Umsatzrate der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme nach Pb-Gabe auf mehr als das Doppelte an und lag bei den Ratten mit ES-Shunt noch etwas höher als bei den mit Pb

behandelten Scheinoperierten. Diese Autoren schließen daraus, daß sich die Induzierbarkeit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme durch Pb nach dem Anlegen einer PCA erhöht. Bei den Versuchen von PODE et al. (13) reagierten auf Pb (50mg/ Kg KG/ Tag über 12 Tage) die Aktivitäten folgender mikrosomaler Enzyme bei Ratten mit ES-Saunt anders als bei den Kontrolltieren: Die Aktivität der AAH und der NAD-abhängigen CcR (berechnet auf g isolierte Mikrosomen) stieg im Gegensatz zu den Kontrolltieren an, während bei der 4 en-Steroidreduktase ein leichter Abfall zu verzeichnen war. Daraus wird gefolgert, daß die Induzierbarkeit durch Pb nach dem Anlegen einer PCA nicht mehr die gleiche wie bei Kontrolltieren ist. Das Mikrosomengewicht pro Gesamtleber stieg nach Pb bei den Ratten mit ES-Anastomose in ähnlichem Maße wie bei den Kontrollen.

c) Wirkung von Pb auf die cirrhotische Leber bei PCA

Obwohl nach KATO et al. (58) der durch Pb induzierte Anstieg des Lebergewichtes, des mikrosomalen Proteins und der Cytochrome bei jüngeren Ratten viel deutlicher ist und unsere 5 Monate alten Ratten eine TAA-Cirrhose hatten, konnten wir eine induzierende Wirkung des Pb nachweisen: Der Mikrosomengehalt der Gesamtleber stieg gegenüber vergleichbaren Tieren, die kein Pb erhalten hatten (Gruppe 1A)

um ca. 60% an. Auch die Aktivitäten der AAH und der NADPH-abhängigen CcR verhielten sich wie bei den vergleichbaren Ratten von BODE et al. (13): Sie waren deutlich erhöht. Daß die NADH-abhängige CcR nach 9 Tage langer Pb-Gabe von jeweils 100mg pro Kg KG erhöht war, stimmt mit den Ergebnissen von KORANSKY et al. (62) überein: Bei ihren Ratten war die NADH-abhängige CcR zwar während der ersten 4 Pb-Gaben von 100 mg/ Kg KG/ Tag vermindert, dann aber am 5. Tage erhöht.

Wir folgern zusammenfassend, daß bei Ratten mit Leberzirrhose auch nach Anlegen einer PCA der Arzneimittelabbau durch Pb beschleunigt werden kann.

E. Zusammenfassung

In Untersuchungen an Ratten mit normaler Leber wurden Änderungen der Aktivität einiger Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels und der Aktivität mikrosomaler Enzyme durch Anlegen einer porto-cavalen End-zu-Seit-Anastomose (ES-Shunt) nachgewiesen. Ziel der eigenen Arbeit war es, zu überprüfen, ob auch bei Tieren mit einer Thioacetamid-induzierten Leberzirrhose Aktivitätsänderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels bzw. mikrosomaler Enzyme zu beobachten sind.

Das Untersuchungsgut bestand aus 92 männlichen Ratten vom Stamm SIV 50 (Fa. Ivanovas) mit einem Anfangsgewicht von 200 bis 300 g. Mittels Thioacetamid (TAA 30 mg/kg im Trinkwasser über 5 Monate) wurde eine Leberzirrhose erzeugt. Eine Gruppe von 8 Ratten diente als Kontrolle, indem ihr Futter auf die Menge, welche die Tiere unter TAA-Behandlung fraßen, beschränkt wurde. Es wurden porto-cavale Seit-zu-Seit-Anastomosen (SS-PCA) angelegt. Da die operierten Ratten zunächst sehr wenig fraßen, mußte ein Hungereffekt durch zusätzlich zum Standardfutter gegebene Nährlösung, bestehend aus Glukose, Aminosäuren und Vitaminen, verhindert werden. Die Kalorienzufuhr der Scheinoperierten (n= 6) wurde derjenigen der Tiere mit SS-PCA (n= 16) angeglichen. Eine weitere Kontrollgruppe (n= 5) hatte zwar eine TAA-Zirrhose, aber keine SS-PCA oder Scheinoperation. Schließlich erhielt eine Gruppe von 9 Ratten zusätzlich zur TAA-Zirrhose und SS-PCA vom 4. bis 12. postoperativen Tag pro die 100mg/Kg KG Phenobarbital (Pb) intraperitoneal. 12 Tage nach der Operation wurden die Tiere getötet, um deren Leber aufzuarbeiten. Nach Standardmethoden wurden Enzyme der Glykolyse (F-6-PK, GAPDH, HK, PK), des

Pentose-P-Shunts (G-6-PDH), des Zitratcyklus (CE, T-IDH, D-IDH, MDH), der Fettsäureoxydation (HOADH) und des alpha-Glycero-phosphatcyklus (GDH, GPOX) sowie 4 mikrosomale Enzyme (Acet-anilidhydroxylase, NADH- und NADPH-abhängige Cytochrom-C-Reduktase, Glucose-6- Phosphatase) gemessen.

Ratten mit TAA-induzierter Leberzirrhose waren nach Anlegen eines ES-Shunts nicht mehr lebensfähig.

Das Körper-, Leber- und Mikrosomengewicht der Tiere mit SS-PCA differierte nicht wesentlich von dem der Scheinoperierten. Während bei den zusätzlich mit Pb behandelten Ratten das Körpergewicht um 10% abnahm, stieg ihr Lebergewicht und der Mikrosomengehalt pro Gesamtleber gegenüber vergleichbaren Tieren deutlich an. Der Proteingehalt der Leber wurde weder durch die SS-PCA noch durch Pb wesentlich beeinflusst. Bei den Ratten mit Leberzirrhose und SS-PCA konnte der Arzneimittelabbau durch Pb ähnlich wie bei Normaltieren mit ES-Shunt beschleunigt werden. Bei den zirrhotischen Ratten bewirkte der SS-Shunt im Vergleich zu den ebenfalls zirrhotischen Kontrolltieren keine wesentlichen Aktivitätsänderungen aller gemessenen Enzyme. Für diesen Unterschied im Vergleich zu den Verhältnissen nach ES-Shunt bei Normaltieren sind 2 Erklärungen möglich: Bei der zirrhotisch umgebauten Leber liegt offensichtlich eine Anpassung an die verminderte Durchblutung zumindestens teilweise bereits vor, die bei der gesunden Leber erst durch das Anlegen einer PCA erzwungen wird. Neben dieser Deutung ist an die Möglichkeit zu denken, daß sich der SS-Shunt hämodynamisch geringer auswirkt als der ES-Shunt bei Normaltieren.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASHMORE, J., A. B. HASLINGS:

Glucose-6-Phosphatase in: BERGMAYER, H. U. "Methoden der enzymatischen Analyse." Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962, 700

2. ASSAL, J.P., R. LEVRAT, W. STAUFFACHER, A. E. RENOLD:

"Metabolic consequences of portocaval shunts in the rat. Effects on weight, food intake, intestinal absorption and hepatic morphology". Z. Gesamte Exp. Med. 154: 87-100, 1971.

3. AURAPARA, A.:

Effect of protein depletion on the transaminating activation of some rat organs. J. biol. Chem. 200, 537 1953

4. AUVERT, J., C. FARGE:

Résultats éloignés de la chirurgie de l'hypertension portale. Rev. int. d'Hépatolog. 14, 221-239 (1964).

5. BARANOWSKI, T.:

Bestimmung der GDH, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin-Heidelberg-New York 1964 Bd. VI/A 304.

6. BECKER, Th., PITZLER, E. FREUND:

Prophylaxe der Ösophagusvarizenblutung mit der portocavalen Anastomose. Zbl. Chir. 98, 567-571 (1973).

7. BEKOE, S., B. MITZOCK, A. RONE, G.W. PESKIN:

Comparison of liver mitochondrial function after end to side and side to side portacaval shunting. Americ. J. Surg. 123, 43-48 (1972).

8. BERNT, E. Und H. U. BERGMAYER:

"Harnstoff" in: Methoden der enzymatischen Analyse (H. U. Bergmeyer), Verl. Chemie, Weinheim 1962, 401

9. BISMUTH, H., J. LATASTE:

L'anastomose porto-cave chez le rat normal. Etude du poids. Bulletin Soc. Int. Chir. 23, 374-381 (1964).

10. BISMUTH, H., J.P. BENHAMOU, J. LATASTE:

L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal. La presse médicale 39, 1859-1861 (1963).

11. BLAKEMORE, A.H., T.W. LORD:

The technic of using vitallium tubes in establishing portacaval shunts for portal hypertension.
Ann. Surg. 122, 476 (1945).

12. BODE, J. Ch., H. GOEBELL, E. STÄHLER:

Zur Eliminierung von Trübungsfehlern bei der Eiweißbestimmung mit der Biuret-Methode.
Z. Klin. Chem. u. Biochem. 6, 418-420 (1968).

- 12b. BODE, J. Ch., H. GOEBELL, M. STÄHLER:

Änderung der ADH-Aktivität in der Rattenleber durch Eiweißmangel und Äthanol. Z. f. Ges. exp. Med. 152, 111 - 124 (1970)

13. BODE, J. Ch., BODE Chr., O. ZELDER, H.E. MIDDELER:

Einfluß einer porto-cavalen Anastomose auf die Aktivität cytoplasmatischer, mitochondrialer und mikrosomaler Enzyme in der normalen und cirrhotischen Rattenleber.
Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. 79, 919-922 (1973), und:
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 149-152 (1974).

14. BRITTON, R. C., and E. K. SHIREY:

Cineportography and dynamics of portal flow following shunt procedures. Arch. Surg. 84 25 (1962).

15. ^RBOWN, G. W. and P.P. COHEN:

Comperative biochemistry of the urea synthesis. 1. Methods for the quantitative assay or the urea cycle enzymes in liver. J. Biol. Chem. 234, 1769-1774 (1959).

16. BÜCHER, Th., W. LUH und D. PETTE:

Einfache und zusammengesetzte Tests mit Pyridinnucleotiden, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin-Heidelberg-New York VI/A, 292-339 (1964).

- 16b BÜCHER, Th.:

Alpha-Glycerophosphatoxydase. Zit. in Hoppe/Seyler/Thierfelder, VI/A pp836-837 (1964).

17. BÜRGER, K., H.B. ZIMMERMANN, R. HÜBNER, E. HAGEMANN, R. MÜNCHOW, W! TAUSCH:

Zusätzliche Arterialisierung der Leber bei portosystemischen Shunt-Operationen. Der iliko-portale Saphena-bypass. Zbl. f. Chir. 98, 558-566 (1973).

18. CAVALOTTI, C., G. CIMAGLIA:

La rigenerazione epatica sperimentale nel ratto. V. Shunt latero-laterale porta-cava. Bollettins della società italiana di biologia sperimentale 44, 644 - 647 (1968).

19. CAVALOTTI, C., G. CIMAGLIA:

La rigenerazione epatica sperimentale nel ratto. VI. Shunt termino-laterale porta-cava. Bollettins della società ital. di biologia speriment. 44, 647-651 (1968).

20. CA VALOTTI, C., N. GARCEA:

La rigenerazione epatica sperimentale nel ratto pre-
via legatura parziale della porta, anastomosi latero-
-laterale e anastomosi termino-laterale porta-cava.
Minerva Chirurgica 20, 816-820 (1965).

21. CHILD, C.G.:

The liver and portal Hypertension. 1. Aufl. J. B. Lip-
pincott Company, Philadelphia-London (1964).

22. CONN, H.O.:

Amonia tolerance in assenssing the patency op porto-
caval anastomosis. Arch. Int. Med. 131, 221-226 (1973).

23. CONN, H.O., W.W. LINDENMUTH, C.J. MAY, G.R. RAMSBY:

Prophylactic portocaval anastomosis.
Medicine 51, 27-40 (1972).

24. CONN, H.O.:

Therapeutic portacaval anastomosis: To shunt or not to
shunt. Gastroenterology 67, 1065-1073 (1974).

25. DAY, S.B., S.C. SKORYNA, D.R. WEBSTER, L.D. Mc LEAN:

Gastric hypersecretion and histamine levels in liver,
stomach, duodenum, and blood following portacaval shunt
in rats. Surgery 54, 764-770 (1963).

26. DEUTSCHE OLIVETTI GmbH.:

"Statistik", Königstein/Taunus.

27. DORDAL, E., S. GLAGOV, T.S. DEBARROS:

Testicular atrophy in rats with portacaval anastomosis.
Arch. Path. 83, 49-52 (1967).

28. ECK, N.V.:

Voprosn o perevyazkie vorotuois voi. Predvaritelnoye
soobshtjenye (Pfortaderligatur).

Voen. med. St. Petersburg 130, 11 (1877).

29. EISENBURG, J.:

Der Pfortaderhochdruck, 2. Diagnose und Therapie.

Fortschr. Med. 89 Nr. 13, 539-543 (1971)

30. EISENBURG, J.:

Klinische Hepatologie, Klinische Visite, Dr. Karl

Thomae GmbH. Biberbach a. d. Riss (1973)

31. ERNSTER, L., and S. ORRENIUS:

Substrate-induced synthesis of the hydroxylating enzyme system of liver microsomes. Fed. Proc. 24, 1190 (1965).

32. ESSER, G.:

Metabolische Konsequenzen der Portocavalen Anastomose
bei Lebercirrhosekranken.

Verh. Dtsch. Ges. In. Med. 75, 59-71 (1969).

33. FISHER, E.R., B. FISHER:

Ultrastructural hepatic changes following partial hepatectomy and portacaval shunt in the rat.

Laboratory investig, New York 12, 929-942 (1963).

34. FISHER, B., C. RUSS, H. UPDEGRATE, E.R. FISHER:

Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. Arch. of Surg. 69, 3, 263-273 (1954).

35. FOLIN, O., and V. CIOCALTEU:

Folin-Reagenz, J. biol. Chem. 73, 627 (1927).

36. FRANKE, E.:

Experimentelle Untersuchungen über die Ablenkung des Pfortaderkreislaufs. 40. Kongreß, 22.4. 1911, Berlin. Verh. Dtsch. Ges. Chir.

37. GALAMBOS, J. T.:

Prophylactic portocaval shunt. Lancet 1247f (1972).

38. GIGON, P.L., and M.H. BICKEL:

Drug metabolism by hepatic microsomes from Pb-treated or starved rats in the presence of inhibitors. Life Sc. 10, Part II, pp. 163-173 (1971).

39. GILLETTE, J.R.:

Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms. Progr. Drug Res. 6, 11 (1963).

40. GOEBELL, H. und M. KLINGENBERG:

DPN-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase der Mitochondrien. Biochem. Z. 340, 441-464 (1964).

41. GREIM, H.:

Steigerung der zellfreien Proteinsynthese durch Phenobarbital-Behandlung hungernder Ratte. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 1774-1776 (1968).

42. GREIM, H.:

Synthesesteigerung und Abbauphemmung bei der Vermehrung der mikrosomalen Cytochrome durch Phenobarbital. Naunyn-S.'s Arch. Pharmak. 266, 261-275 (1970).

43. GREIM, H. und H. REMMER:

Abbauphemmung und Synthesesteigerung bei der Vermehrung mikrosomaler Cytochrome durch Phenobarbital. Naunyn-S.'s Arch. Pharmak. 264, 238f (1969).

44. GREIM, H., J.B. SCHENKMANN, M. KLOTZBÜCHER, H. REMMER:
The influence of phenobarbital on the turnover of hepatic microsomal cytochrome b-5 and cytochrome P-450.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 201, 20 (1970).
45. GÜTGEMANN, A., H.W. SCHREIBER:
Zur Indikation und Technik der direkten portocavalen Anastomose. Chirurg. 33, 509-514 (1962).
46. HAMELMANN, H., J. NITSCHKE:
Indikationsstellung und Operationsrisiko bei portocavalen Anastomosen. MMW 14, 747-751 (1966).
47. HÄRING, R., J. ECKART, B. STALLKAMP, L.C. TUNG:
Die chirurgische Behandlung des Pfortaderhochdruckes.
Med. Welt 23, 1736-1739 (1972).
48. HEER, F.W., D.E. SILVIUS, R.S. SCIPEL, H.A. HARPER:
J. Surg. Res.-Vol III, No. 4- June, 213-219 (1963).
49. HENZEL, J., J.G. TURCOTTE, C.G. CHILD:
The response of normal rats to portocaval shunt.
Arch. Surg. 86, 342-348 (1963).
50. HERZ, R., V. STAUTER, B. LAUTERBURG, J. BIRCHER:
Urolithiasis, eine unvorhergesehene Folge der portocavalen Anastomose. Z. f. Gastroent. 11, 2, 117-120 (1973).
51. HESS, F.:
Portocaval shunt in the rat.
Per. communication, Nijmegen/NL, 1971.

52. HOLZ-SLOMCZYK, M.:

Änderung von Enzymaktivitäten in der Rattenleber bei akuter und chronischer Thioacetamid-Intoxikation. Vergleich quantitativer Enzymaktivitätsbestimmungen und histochemischer Befunde. Dissertation Marburg 1972.

53. HOURIGAN, K., S. SHERLOCK, Ph! GEORGE, S. MINDEL:

Elective end-to-side portocaval Shunts: results in 64 cases. Brit. Med. J. 4, 473-477 (1971).

54. JAMES, I.M., Mc D. LINDSAY, and C. XANALATOS:

Effect of acute portocaval shunting in dogs on cerebral and peripheral blood flow and metabolism. Clinical Science 42, 769-774 (1972).

55. JERUSALEM, E.A.:

Diskussionsbemerkung s. FRANKE, E. (36)

56. JICK, H. and L. SCHUSTER:

The turnover of microsomal reduced NADP-Cytochrome c Reductase in the livers of mice treated with phenobarbital. J. Biol. Chem. 241, 5366-5369 (1966).

57. KATO, R. and J. GILETTE:

Effect of starvation on NADPH-dependent enzymes in liver microsomes of male and female rats. J. Pharmacol. exper. Ther. 150, 279 (1965).

58. KATO, R. and A. TAKANAKA:

Effect of phenobarbital on electron transport system, oxidation and reduction of drugs in liver microsomes of rats of different age. J. Biochem. 63, 3 (1968).

59. KENNAN, A.L.:

Changes in plasma proteins after portocaval shunts in the rat. Proc. soc. exp. Bio. Med. 116, 543f (1964).

60. KOCH, G.:
Chirurgie des Pfortaderhochdruckes.
Zbl. f. Chirrug. 98, 15, 545-557 (1973).
61. KÖTZ, C.:
Dissertation, Marburg 1969
62. KORANSKY, W., S. MARGOUR, G. NOACK, R. SCHULTE-HERMANN:
Über den Einfluß induzierender Substanzen auf Fremdstoff
-Oxydasen und andere Redoxenzyme der Leber. Naunyn-
-Schmiedeberg's Arch. Pharma. exp. Path. 263, 281 (1969).
63. KORNBERG, G.A., B.L. HORECKER:
Bestimmung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, in:
Hoppe/Seyler/Tierfelder, Handb. physiol. und path.
chem. Analyse IV/A, 303 (1964).
64. KREUZER, W., W.G. SCHENK:
Hepatic blood flow in dog cirrhosis following portoca-
val transposition. Surg. Forum 71, 349-351 (1971).
65. KREUZER, W., W.G. SCHENK:
Hepatic hemodynamics in canine cirrhosis after porto-
caval transposition. J. Surg. Res. 3, 113-119 (1972).
66. KRISCH, K., H. STAUDINGER:
Untersuchungen zur enzymatischen Hydroxylierung.
Biochem. Z. 334, 312-327 (1961).
67. KURIYAMA, Y. and T. OMURA:
Different turnover behavior of phenobarbital-induced
NADPH-Cytochrom c Reductases in rat liver mikrosomes.
J. Biochem. 69, No. 4, 659-669 (1971).

68. KYU, M.H., J.B. CAVANAGH:

Some effects of portocaval anastomosis in the male rat.
Brit. J. exp. Path. 51, 217-227 (1970).

69. LARGE, A.M., D.E. PRESHAW:

The ECK-fistula: an experimental and clinical study.
J. Int. Chir. 10, 139 (1950).

70. LARGE, A.M., D.E. PRESHAW:

The portocaval venous shunt with special reference to
side-to-side portocaval anastomosis.
Ann. Surg. 135, 22 (1952).

71. LEE, S., B. FISHER:

Portocaval shunt in the rat.
Surg. 50, 4, 668-671 (1961).

72. LELBACH, W.K.:

Therapie des Leberkomas und der hepatischen Enzephalopathie. Med. Welt 25/46 1921-1926 (1974).

73. LIEHR, H., M. GRÜN, H. THIEL, D. BRUNSWIG:

Die portale Hypertension in Experiment und Klinik.
Fortschr. Med. 91, 29, 1153-1158 (1973).

74. LINTON, R.R., J.B. HARDY:

Surgery of portal hypertension. Portocaval shunts and
a two stage method in poor-risk-patients.
J. Mich. Med. Soc. 48, 1005 (1949).

74b LOISANCE, D.Y., P.A. PERONNEAU, M.M. PELLET, LENRIOT, J.P.:

Hepatic circulation after side-to-side portocaval shunt
in dogs: Velocity pattern and flow rate changes studied
by an ultrasonic velocimeter. Surg. 73, 1, 43-52 (1973).

75. MAEHLY, A.C., R.K. BONNICHSEN:
Alkoholdehydrogenase, in: Hoppe/Seyler/^hThierfelder,
Handb. d. physiol. u. patho-chem. Analyse VI/A, 350 (1964).
76. MARTINI, G.A.:
Portale Hypertension: Diagnose und Indikation zur Operation. Langenb. Arch. Klin. Chir. 316, 140-148 (1966).
77. MASLAND, W.S.:
Interrelationship between diet and weight gain in rats with portocaval shunts. Amer. J. Physiol. 206, 304 (1964).
78. MOORE, T.C., J.K. CHANG:
Effect of portal venous hepatic by-pass on urinary histamine excretion in the rat.
J. of Cardiovasc. Surg. 10, 299-305 (1969).
79. MULDER, D.G., J.F. MURRAY:
An evaluation of the side-to-side portocaval shunt.
Surg. Forum 11, 278 (1960).
80. NEGELEIN, E. :
Pyruvat-Kinase, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb.
d. physiol. u. patho.-chem. Analyse VI/A, 322 (1964).
81. NEWSHOLME, E.A., W. GREVES:
Control of glycolysis and gluconeogenesis in liver and kidney cortex. Vitam. and Horm. 25, 1 (1967).
82. OZAWA, K., O. KITAMURA, Y. YAMAOKA, T. MIZUKAHI, T. KAMANO, H. TAKEDA, H. TAKASAN, J. HONJO:
Role of portal blood on the enhancement of liver mitochondrial metabolism. Amer. J. Surg. 124, 16-20 (1972).

83. PRICE, J.B., A.B. VOORHEES, R.C. BRITTON:
Operative hemodynamic studies on portal hypertension.
Arch. Surg. Vol. 95, 843-852 (1967).
84. RATNER, S.:
Enzymatic of arginin, in: Methods in Enzymologie
Acad. Press. Inc. New York, II359 (1965).
86. REILLY, J.W.:
Effect of increased outflow resistance on retrograde
portal flow and hepatic metabolic efficiency follow-
ing a side-to-side shunt. Surgery 66, 6 (1969).
85. REICHEL, F.A., M.P. BRIGHAM, R.R. TYSON, G.P. ROSEMOND:
Histidine metabolism after portocaval shunt in the rat.
J. Surg. Res. 8, 320-325 (1968).
87. REMMER, H., H.J. MERKER:
Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Re-
ticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit
Phenobarbital. Klin. Wochenschrift 41, 6, 276-283 (1963).
88. RINGLER, R.L., T.P. SINGER:
L-alpha-Glycerophosphat-Oxydase, in: Hoppe/Seyler/Thier-
felder, Handb. physiol. u. patho-chem. Analyse VI/A
836-838 (1964).
89. ROSEN, F., N.R. ROBERTS, C.A. NICOLS:
Glucocorticoids and transaminase activity. I. Increased
activity of glutamic pyruvic transaminase in four con-
ditions associated with gluconeogenesis.
J. Biol. Chem. 234, 476 (1959).

90. RUBIN, E., F. HUTTERER, T. OSHIRO, J.H. JACOBSON:
Effect of experimental portocaval shunt on hepatic drug
metabolizing enzymes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 127, 444 (1968).
91. SCHIMKE, R.T.:
Adaptive characteristics of urea cycle enzymes in the
rat. J. Biol. Chem. 237, 459-469 (1962).
92. SCHREIBER, H.W.:
Zur Pathophysiologie und Chirurgie des Pfortaderhoch-
druckes. Langenb. Arch. Klin. Chir. 300, 187-270 (1962).
93. SCHRIEFERS, K.H.:
Über Kreislaufveränderungen nach portocavalen Anastomo-
seoperationen. Langenb. Arch. klin. Chir. 304, 708f (1963).
94. SEIFERT, J., H. GREIM, P. CHANDRA:
Wirkung von Phenobarbital auf die Ribosomenfraktion
der Rattenleber.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 1179-1184 (1968).
95. SLEIM, M.H., G.T. CORI, C.F. CORI:
Hexokinase, in Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb. d. phy-
siolog. u. patho-chem. Analyse, VI/A, 318 (1964).
96. START, C., E.A. NEWSHOLME:
The effects of starvation and alloxan-diabetes on the
contents of citrate and other metabolic intermediates
in rat liver. Biochem. J. 107, 411 (1968)
97. STRIPP, B., E. SECHSER-HANSEN:
A method for porto-cava-anastomosis in the rat.
Acta pharm. et tox. 25, 242-248 (1967).

98. THOENES, W., P. BANNASCH:

Elektronen- und lichtmikroskopische Untersuchungen am Cytoplasma der Leberzelle nach akuter und chronischer Thioacetamid-Vergiftung.

Virchows Arch.path. Anat. 335, 556-583 (1962).

100. TUTASSAURA, H., R.J. BAIRD:

Hemodynamic observations following arterialization of the portal vein. Arch. Surg. 104, 696-701 (1972).

99. UNGEHEUER, E.:

Zur Behandlung und Pathologie des Pfortaderhochdruckes. Acta hepato-splen. 7, 300 (1960).

101. VASSANELLI, P., E. CHIESARA:

Microsomal drug-metabolizing enzymes activity and induction in the rat liver after portocaval shunt.

Arch. Int. Pharmacodyn. 196, 158-161 (1972).

102. WARREN, W.D., J.J. FOMON:

Reflections on post-portacaval shunt morbidity.

J. Cardiovasc. Surg. 9: 453 (1968).

103. WARREN, W.D., J.J. FOMON, M. VIAMONTE, L.O. MARTINEZ:

Spontaneous reversal of portal venous blood flow in cirrhosis. Surg. Gynec. Obstet. 126: 315 (1968).

104. WHIPPLE, A.O.:

The problem of portal hypertension in relation to hepato-splenopathies. Ann. Surg. 122, 449 (1945).

105. WEICHSELBAUM, T.E.:

Accurate and rapid method for determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma.

Amer. J. Clin. Pathol. Tech. 10, 40-49 (1946).

106. WIELAND, O.:

Coenzym A- Enzyme, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb. physiol. u. path.-chem. Analyse VI/B, 84 u. 124 (1966).

107. ZELDER, O., C.G. SCHMITT:

Portokavaler Shunt bei der Ratte, Methodik und Ergebnisse. Z. Gastroent. 12, 193-200 (1974).

108. ZELDER, O., Ch. BODE, C.G. SCHMITT, H. HEINZE, K. HUPE:

Einfluß einer portocavalen Anastomose auf die Aktivität cytoplasmatischer, mitochondrialer und mikrosomaler Enzyme in der Rattenleber.

Res. Exp. Med. 157, 208-210 (1972).

109. ZELDER, O.:

Zur Chirurgie im Bereich des Pfortadersystems und zur Heterotropen auxiliären Lebertransplantation.

Habilitationsschrift, Marburg 1974.

Tabellenanhang

Erläuterung zu den Tabellen:

Gruppen von 5 - 9 Tieren wurden wie folgt behandelt:

Durch Thioacetamid (TAA)-Gaben wurde eine Lebercirrhose induziert, 1A mit portocavaler Anastomose, 1B mit Scheinoperation. 1C Nichtoperierte Kontrollen ohne TAA-Vorbehandlung. 1D TAA-Cirrhose mit PCA und Phenobarbital 80mg/Kg Körpergewicht. Die Nahrungszufuhr von 1B und 1C wurde postoperativ derjenigen von 1A angeglichen. 2B TAA-Cirrhose, nicht operiert; 2A TAA-Cirrhose und PCA. Alle Tiere wurden am 12. postoperativen Tag aufgearbeitet.

Die Differenz bei dem Vergleich der nachfolgend angegebenen Gruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

- a 1A zu 1B
- b 1A zu 1C
- c 1B zu 1C
- d 1A zu 1D
- e 2A zu 2B

Serie	Versuchs- bedingungen	n	Tiergewicht (g)		Lebergewicht (g)	Lebergewicht(g)		Kalorienver- brauch/Tier/Tag
			vor Op.	b. Töten		Kg	Tiergewicht	
1A	TAA + PCA	7	292 $\pm$ 22	285 $\pm$ 38	7,3 $\pm$ 2,6	25,2 $\pm$ 7,4	31 Kcal	
1B	TAA + Scheinop.	6	292 $\pm$ 24	288 $\pm$ 28 . c	9,1 $\pm$ 0,6	31,7 $\pm$ 2,3 a	35 Kcal	
1C	hypokalorisch	8	249 $\pm$ 21 x b, c	347 $\pm$ 17 b	11 $\pm$ 1 b	32 $\pm$ 2,9 b	24 Kcal	
1D	TAA +PCA +Luminal	5	325 $\pm$ 10 d	292 $\pm$ 22	10,9 $\pm$ 3 d	36,4 $\pm$ 8,2 d	25 Kcal	
2A	TAA + PCA	9	335 $\pm$ 30	325 $\pm$ 46	9,3 $\pm$ 1,6	28,9 $\pm$ 4,4	35 Kcal	
2B	TAA	5	361 $\pm$ 19 x	360 $\pm$ 20	10,6 $\pm$ 1,3	29,6 $\pm$ 4,1	35 Kcal	

Tab. I

Verhalten von Körper-, Lebergewicht, des Lebergewicht/Körpergewicht-Quotienten bei TAA-Cirrrose-Ratten sowie Scheinoperationen und nicht operierten Kontrollen. Außerdem wird der Kalorienverbrauch an den 12 Tagen vor dem Töten angegeben. x = Gewicht 12 Tage vor Schlachten. Siehe Erläuterung zu den Tabellen S. 63

Versuchsserie	1A	1B	1C	1D	2A	2B
Versuchsbedingungen	TAA + PCA	TAA + Scheinop.	hypokalo- risch	TAA+PCA +Luminal	TAA+PCA	TAA
n	7	6	8	5	9	5
Mikrosomengewicht (g)	1,3 ^{+0,6}	1,5 ^{+0,05c}	2,4 ^{+0,6b}	2,1 ^{+0,8d}	-	-
Glucose-6-Phosphatase	28,5	26,3	13,5	19	16,1	16,8
<u>Mol Phosphat</u>	<u>+3,7</u>	<u>+2,2 c</u>	<u>+2,1 b</u>	<u>+3,2 d</u>	<u>+3,3</u>	<u>+5,1</u>
min x g Mikrosomen						
Cytochrom-c-Reduktase						
NADH-abhängig	64,7	63,5	48,8	78,2	108,4	82,8
(<u>Mol Cytochrom c</u>	<u>+9</u>	<u>+7,6 c</u>	<u>+5,6 b</u>	<u>+23,4</u>	<u>+37,5</u>	<u>+36,7</u>
<u>min x g Mikrosomen</u>)						
NADPH-abhängige	39,1	39,6	20,7	50	65,9	54
Cytochrom-c-Reduktase	<u>+4,8</u>	<u>+3,9 c</u>	<u>+3 b</u>	<u>+12,1 d</u>	<u>+14,3</u>	<u>+28,8</u>

Tab. II

Einfluß einer PCA auf die Aktivitäten mikrosomaler Enzyme. s. Erläuterungen S. 63

Versuchsserie	1A	1B	1C	1D	2A	2B
n	7	6	8	5	9	5
Mikrosomengewicht (g)	1,3 $\pm$ 0,6	1,5 $\pm$ 0,05c	2,4 $\pm$ 0,6b	2,1 $\pm$ 0,8d	-	-
Acetanilid-Hydroxylase	0,186	0,188	0,082	0,264	0,22	0,18
(μ Mol p-Hydroxyacetanilid)	$\pm$ 0,025	$\pm$ 0,03 c	$\pm$ 0,015b	$\pm$ 0,03 d	$\pm$ 0,054	$\pm$ 0,07
(min x g Mikrosomen)						
(μ Mol p-Hydroxyacetanilid)	0,244	0,296	0,206	0,573		
(min x Gesamtleber)	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,05	$\pm$ 0,079	$\pm$ 0,2 d		
Glucose-6-Phosphatase						
(μ Mol Phosphat)	37,2	39,5	32,4	40,0		
(min x Gesamtleber)	$\pm$ 3,1	$\pm$ 2,7	$\pm$ 2,8	$\pm$ 3,9		

Tab. III

Einfluß einer PCA auf die Aktivitäten mikrosomaler Enzyme und das Mikrosomengewicht bei TAA-induzierter Lebercirrhose. Siehe Erläuterungen S. 63 !

Das Mikrosomengewicht der Gruppen 2A und 2B wurde nicht bestimmt.

	n	HK	G-6PDH	F-6-PK	GAPDH	PK	ADH
1A	7	1,3 ±0,2	3,1 ±0,5	1,1 ±0,2	87 ± 17	4,5 ±1,9	1,3 ±0,2
1B	6	1,5 ±0,5	3,1 ±0,5 c	1,1 ±0,1 c	96 ± 13	5,4 ±1,9	1,2 ±0,2
1C	8	1,2 ±0,1 b	2,5 ±0,5 b	1,2 ±0,1 b	118 ± 14 b	8,3 ±1,6 b	1,2 ±0,1
1D	5	1,3 ±0,2	4,1 ±0,8 d	1,5 ±0,2 d	94 ± 12	7 ±3,7	1,1 ±0,3
2A	9	2,1 ±0,8	3,3 ±1,2	1,8 ±0,5	178 ± 39	7 ±1,3	2,2 ±0,4
2B	5	1,4 ±0,5	3,6 ±1,0	2,4 ±0,4 e	155 ± 39	6,7 ±1,6	2,0 ±0,5

Tab. IV : Einfluß einer PCA auf die Aktivitäten der Glykolyse und ihrer Seitenwege in der cirrhotischen Rattenleber in U/g Leberfrischgewicht.

Versuchsserie	1A	1B	1C	1D	2A	2B
Gesamtprotein	153 ± 12	154 ± 6 c	163 ± 9 b	149 ± 9	135 ± 6	147 ± 19
lösliches Protein	95 ± 11	94 ± 8	97 ± 6	87 ± 15	91 ± 6	82 ± 6 e
mikrosomales Protein	105 ± 9	104 ± 9 c	70 ± 5 b	106 ± 10	39 ± 8	44 ± 18

Tab. V : Einfluß einer PCA auf das gesamte und lösliche Protein (mg/g Leber) sowie auf

das mikrosomale Protein (mg/g Mikrosomen) in der cirrhotischen Rattenleber im

Vergleich zu Scheinoperationen und nicht operierten Tieren. s. ErläuterungenS. 65

	1A	1B	1C	1D	2A	2B
CE	7,5 $\pm$ 1	6,6 $\pm$ 1 c	4,7 $\pm$ 0,8 b	5,5 $\pm$ 0,8 d	3,0 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,7
T-IDH	19,7 $\pm$ 3	18,5 $\pm$ 3,4c	13,8 $\pm$ 0,5 b	16,6 $\pm$ 0,9 d	15,8 $\pm$ 2	16,3 $\pm$ 2
D-IDH	0,33 $\pm$ 0,08	0,39 $\pm$ 0,07	0,42 $\pm$ 0,03b	0,36 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,1	0,20 $\pm$ 0,1
MDH	432 $\pm$ 48	376 $\pm$ 52 a	349 $\pm$ 29 b	346 $\pm$ 65 d	363 $\pm$ 30	355 $\pm$ 38
HOADH	59,8 $\pm$ 8,7	59,5 $\pm$ 3,1c	80,3 $\pm$ 13 b	55,4 $\pm$ 5,8	64 $\pm$ 4	59 $\pm$ 3
Arginase	724 $\pm$ 138	735 $\pm$ 130c	918 $\pm$ 65 b	548 $\pm$ 128 d	788 $\pm$ 88	859 $\pm$ 21
GDH	43,7 $\pm$ 3,3	43,1 $\pm$ 3,9	47,2 $\pm$ 3,5 b		47,7 $\pm$ 9,0	48,6 $\pm$ 5,3
GPOX	0,047 $\pm$ 0,005	0,062 $\pm$ 0,006 a, c	0,028 $\pm$ 0,003 b	0,05 $\pm$ 0,012	0,055 $\pm$ 0,017	0,07 $\pm$ 0,013

! 68 !

Tab. VI.: Einfluß einer PCA auf die Aktivitäten von Enzymen des oxydativen Stoffwechsels einschließlich alpha-Glycero-Phosphatzyklus in der cirrhotischen Rattenleber in U/g Leberfrischgewicht im Vergleich zu scheinoperierten und nicht operierten Tieren. Siehe Erläuterung zu den Tabellen S. 63

HISTOLOGISCHE DIAGNOSEN der Leber im einzelnen:

Gruppe 1A (TAA + PCA):

1. Leichte Zirrhose vom portalen Typ. Keine ausgeprägte Zellvariation oder Proliferation von Gallengängen.
2. Deutliche Zirrhose mit zellreichem Bindegewebe; nur geringe Zellgrößenvariationen; keine auffallenden Gallengangsproliferationen.
3. Bild etwas intensiver als 2.
4. Perivaskuläres Oedem; hypertrophe Zellinseln. Etwas geringere Fibrose; zusätzlich Zellreichtum des Bindegewebes und Makrophagen.
5. Sehr deutliche Zirrhose; im Bindegewebe sehr viele Makrophagen.
6. ungefähr wie 5.
8. Leichte, über physiologische Altersveränderungen hinausgehende Zirrhose. Weniger als bei 7., jedoch lokale Proliferationsherde von Hepatocyten.

Gruppe 1B (TAA + Scheinop.):

1. Sehr deutliche Zirrhose, keine Zellgrößenvariationen.
2. Deutliche Zirrhose mit lokaler Proliferation der Gallengänge und leichter Cholangio-Cholangitis.
3. Leichte Zirrhose ohne Zellgrößenvariationen.
4. Leichte Bindegewebsvermehrung, gleicht ein wenig 3.; keine signifikante Zellgrößenvariationen.
5. Praktisch keine Zirrhose, wenig Bindegewebe.
6. wie 1.

Gruppe 1D (TAA + PCA + Pb)

1. Zirrhosis. Aspect geringer, aber es sind wenige kleine Nekrosen und im Gegensatz zu 1B 1.-5. fokale Zellgrößen-differenzen zu sehen.

2. Etwas mehr Bindegewebe als 1. , keine wesentlichen Zellgrößenvariationen.
3. Deutliche Zirrhose mit deutlichen Zellgrößenvariationen. Fokale Proliferationen solider Zellstrukturen in runder Form, wodurch die umgebenden Hepatocyten eine zwiebel-schalenartige Anordnung erhalten. Ein Lappenteil ist stark atrophisch und zeigt teilweise eine ischämische, teils eine hämorrhagische Nekrose der von dichtem Bindegewebe umgebenen Lobuli.

Mit Ausnahme von 1D 1. enthalten die großen Hepatocyten Glykogen, teilweise Kernglykogen.

Gruppe 2A (TAA + PCA):

1. Deutliche Zirrhose mit nur wenigen Zellreihen. Hypertrophierte Leberzellen in der Peripherie.
2. Wie 1.; Makrophagen im Bindegewebe.
3. Stärkere Zirrhose, im Gegensatz zu 1. und 2. mehrere überdurchschnittlich große Leberzellen, einige Mitosen.
4. Wie 3.; massive Leberzellproliferation (fokal) mit leichter zentraler Nekrose in zonaler Region, Kariorexesis.
5. Beinahe normale Leber; keine Zellgrößenvariationen, einkernige Makrophagen im Bindegewebe.
6. Deutlich vermehrtes Bindegewebe mit zwiebel-schalenartiger Anordnung von Leberzellen, hier jedoch nicht hypertroph.
7. Deutliche, nicht übermäßig starke Zirrhose.
9. Wie 8. ; Cholangitis mit deutlicher Proliferation von Gallengängen, deutliche Zirrhose.

Gruppe 2B (TAA):

- 1.-3. Leichte bis deutliche Zirrhose, Bindegewebe mit Makrophagen.
- 4.+5. Wenig zirrhotisch, einige hypertrophische Leberzellen.

Lebenslauf

Am 11. 6. 1948 wurde ich als Sohn des Drogisten Hermann Middeler und seiner Frau Gertrud, geb. Quintar, in Kalkar, Kreis Kleve, geboren. Im Anschluß an meine Volksschulzeit (1954 bis 1959) besuchte ich die städt. Zubringeschule (mit altsprachlichem Aufbauplan) in Kalkar. Da damals in der näheren Umgebung noch kein Gymnasium mit naturw. Zweig bestand, wechselte ich im Herbst 1961 zur städt. Realschule Kleve über. Nach meinem Realschulabschluß 1966 besuchte ich ein Aufbaugymnasium für Realschulabsolventen: Das staatl. Quirinus-Gymnasium in Neuß. Dort legte ich am 7.6. 1968 die Reifeprüfung ab. Dem Krankenpflegepraktikum folgte zum WS 1968/69 die Zulassung zum Studium der Medizin an der Universität Marburg. Dort legte ich nach dem 2. Semester die naturwissenschaftliche und im Anschluß an das 5. Semester, am 26. 3. 1971, die ärztliche Vorprüfung ab. Die beiden ersten klinischen Semester (SS 71, WS 71/72) absolvierte ich am Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Marburg in Fulda. Anschließend studierte ich wieder in Marburg, wo ich während der gesamten vorlesungsfreien Zeit 1972 in der Medizinischen Klinik diese Doktorarbeit fertigstellte. Im Anschluß an mein 11. Semester legte ich am 23. 8. 1974 in Marburg die ärztliche Prüfung ab. Seit 1. 10. 1974 arbeite ich als Medizinalassistent am Akademischen Lehrkrankenhaus Fulda.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg: Aurich, Dehnike, Dimroth, Hensel, Karlson, Koecke, Petry, Rohen, Walcher, Wehrmeyer, Wendt.

In Fulda: Allner, Göltner, Hässler, Kläring, Krüpe, Nieth, Planz, Prinz, Reitter, Rind, Thoenes, Wette.

In Marburg: Bode, Bromme, Buchholz, Dombrowski, Eissner, Exner, (Klinik) Friedrich, Ganz, Gerdes, Graul, Hamelmann, Hamm, Hering, Hess, Hildebrand, Hort, Jacob, Klaus, Klein, Kleinsasser, Koransky, Linneweh, Maroske, Martini, Reim, Schleyer, Schmid, Seidel, Straub, Uhlarik.

DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian Bode für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit bedanken. Frau Dr. rer. nat. Christiane Bode danke ich für ihre Unterstützung und Anleitung bei der Arbeit. Für das Anlegen der porto-cavalen Anastomosen möchte ich mich bei Herrn Dr. med. habil. Oskar Zelder bedanken. Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christoph Jerusalem in Nijmegen, der die Rattenlebern histologisch untersucht hat.

